

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

N° 058

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES
SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE

Soutenu devant le jury interrégional

le 16 octobre 2012

par FRAISSINET François

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 23 janvier 2003 tient lieu de :

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Pharmacocinétique de l'ertapénème chez les brûlés

Président : Monsieur Alain Pineau, Professeur de Toxicologie, Praticien Hospitalier, UFR de Pharmacie, Nantes

Directeur de thèse : Monsieur Eric Dailly, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine, Nantes

Membres du jury :

Madame Edith Bigot-Corbel, Maître de conférences de Biochimie, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Nantes

Monsieur Ronan Le Floch, Praticien Hospitalier, Service des Brûlés, CHU de Nantes

Table des matières

Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Table des matières	2
Liste des abréviations	4
Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Introduction	8
PREMIÈRE PARTIE : MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LE	
PATIENT BRÛLÉ	10
1-Rappels sur les brûlures	11
1.1 Epidémiologie	11
1.2 Evaluation de la profondeur d'une brûlure.....	12
1.3 Evaluation de la surface brûlée	13
1.4 Critères de gravité	15
1.5 Indices pronostiques	15
2-Physiopathologie des brûlures	16
2.1 Phase inflammatoire consécutive à une brûlure	17
2.2 Défaillance circulatoire	19
2.3 Echanges capillaires	19
2.4 Phase dite « métabolique »	20
2.5 Complications infectieuses.....	21
3-Pharmacocinétique chez le sujet brûlé	22
3.1 Absorption	22
3.2 Fixation aux protéines plasmatiques	24
3.3 Distribution.....	26
3.4 Elimination	27
4-Pharmacocinétique des antibiotiques chez le brûlé.....	29
4.1 Infections chez les sujets brûlés	29
4.2 Antibiothérapie chez le brûlé	30
4.3 Aminosides.....	31
4.4 Glycopeptides.....	34
4.5 Fluoroquinolones.....	36
4.6 Beta-lactamines	38
4.7 Linézolide.....	41
DEUXIEME PARTIE : L'ERTAPENEME, MICROBIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE .	
1-Chimie et relations structure-activité	43
2-Mécanisme d'action antibiotique	45
2.1. La paroi bactérienne	45
2.2 Le peptidoglycane	46
2.3 Les protéines liant les pénicillines (PLP) : structure et localisation	47
3-Spectre d'activité	49
3.1 Bacilles à Gram négatif	49
3.2 Cocci à Gram positif	49
3.3 Bacilles à Gram positif.....	50
3.4 Anaérobies.....	50
4-Activité bactéricide <i>in vitro</i>	53
5-Mécanismes de résistance à l'ertapénème	53
5.1 Résistance par production de β -lactamases.....	54

5.2 Résistance acquise par modification de structure de porines	55
5.3 Résistance acquise par efflux actif	56
6-Pharmacodynamie	57
7-Pharmacocinétique	59
7.1 Caractéristiques générales	59
7.2 Absorption	59
7.3 Fixation aux protéines	60
7.4 Distribution.....	60
7.5 Métabolisme et élimination	61
7.6 Insuffisance rénale.....	61
7.7 Enfants.....	62
7.8 Sujets âgés	62
7.9 Patients obèses.....	62
8-Efficacité clinique	62
9-Indications de l'ertapénème	63
10-Contre-indications.....	64
11-Effets secondaires	64
12-Interactions médicamenteuses	64
TROISIEME PARTIE : ETUDE PHARMACOCINETIQUE DE L'ERTAPENEME CHEZ	
LE BRULE.....	66
1-Matériel et méthodes.....	67
1.1-Etude clinique	67
1.2 Population étudiée	68
1.3 Objectifs	68
1.4 Déroulement de l'étude	68
1.5 Critères d'inclusion	69
1.6 Critères de non-inclusion	69
1.7 Critères d'arrêt prématuré de la recherche	69
1.8 Etude pharmacocinétique	70
1.9 Méthodes de dosage des carbapénèmes	71
1.10 Modélisation pharmacocinétique	79
2-Résultats et discussion	80
2.1Aspects analytiques	80
2.2 Etude pharmacocinétique	85
Conclusion et perspectives	96
Bibliographie	98

Liste des abréviations

AUC : aire sous la courbe des concentrations

AMM : autorisation de mise sur le marché

BLSE : beta-lactamase à spectre étendu

BSA : burn surface area, c'est le pourcentage de surface brûlée

ClCr : clairance de la créatinine

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMI90 : concentration minimale inhibitrice de 90 % des souches concernées

CV : coefficient de variation

HPLC/UV : chromatographie liquide haute performance associée à la détection par spectrophotométrie dans l'ultraviolet

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LCS : liquide cébrospinal

LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

MES : acide 2-[N-morpholino]ethanesulfonique, utilisé pour la stabilisation des carbapénèmes en solution

PAVM : pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

PLP : protéines liant les pénicillines, cibles des β -lactamines

SFETB : société française d'étude et de traitement des brûlures

SPE : extraction liquide-solide

UPLC : chromatographie liquide ultra haute performance

V_d : volume de distribution

Liste des figures

Figure 1 : Epidémiologie des brûlures	11
Figure 2 : Stades de gravité des brûlures.....	12
Figure 3 : Evaluation de la surface brûlée par la règle des neuf de Wallace.....	13
Figure 4 : Table de Lund et Browder	14
Figure 5 : Pourcentage de survie en fonction de l'indice de Baux	16
Figure 6 : Evolution de la réponse inflammatoire.....	17
Figure 7 : Physiopathologie de la brûlure	18
Figure 8 : Incidence de l'infection chez le brûlé.....	22
Figure 9 : Cinétique de la phénytoïne chez le sujet brûlé par rapport aux sujets témoins	25
Figure 10 : Calcul de la clairance hépatique	27
Figure 11 : Cercle vicieux pathologique chez le brûlé.....	30
Figure 12 : Particularités pharmacocinétiques de l'amikacine chez le brûlé.....	32
Figure 13 : Cinétique de l'amikacine et de la vancomycine dans le liquide interstitiel	32
Figure 14 : Concentrations sériques après administration d'1g de vancomycine	35
Figure 15 : Pharmacocinétique du linézolide chez le patient brûlé.....	41
Figure 16 : Relation structure-activité des carbapénèmes.....	44
Figure 17 : Structure de la paroi bactérienne	45
Figure 18 : Biosynthèse du peptidoglycane	47
Figure 19 : Ouverture du cycle β -lactame par une β -lactamase (hydrolyse)	54
Figure 20 : Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez <i>P. aeruginosa</i>	56
Figure 21 : Profil pharmacocinétique/pharmacodynamique des carbapénèmes	58
Figure 22 : Concentrations d'ertapénème total obtenues après injection par voie IV et IM	60
Figure 23 : Interaction pharmacocinétique entre l'ertapénème et l'acide valproïque.....	65
Figure 24 : Dégradation de l'ertapénème.....	72
Figure 25 : Ions issus de la fragmentation de l'ion parent $[M-H]^+$ où M est l'ertapénème.....	75
Figure 26 : Stabilité de l'ertapénème dans le MES, dans le plasma ultrafiltré et dans le plasma ultrafiltré stabilisé avec le MES	76
Figure 27 : Chromatographe HPLC Agilent 1100 Series	77
Figure 28 : Tubes Centrifree utilisés pour séparer la forme libre de la forme liée aux protéines	78
Figure 29 : Chromatogramme d'un plasma surchargé avec l'imipénème, le doripénème, l'ertapénème et le méropénème	80
Figure 30 : Coupe d'une particule core-shell Kinetex 2,6 μ m en microscopie électronique ...	81
Figure 31 : Avantages des particules Kinetex sur la séparation des composés.....	82
Figure 32 : Stabilité des carbapénèmes à différentes températures	83
Figure 33 : Chromatogrammes d'un plasma témoin ultrafiltré (1) et d'un plasma d'un patient ayant reçu 1000 mg d'ertapénème (2).....	84
Figure 34 : Concentration plasmatique totale de l'ertapénème (1g par 24 h d'ertapénème administré par voie IV) en fonction du temps après modélisation par un modèle bicompartimental.....	87
Figure 35 : Relation entre le volume de distribution de la forme libre et le pourcentage de surface brûlée	89
Figure 36 : Relation entre la clairance de la forme libre et le pourcentage de surface brûlée .	89
Figure 37 : Relation entre l'albuminémie et le pourcentage de la fraction libre	90
Figure 38 : Relation entre l'albuminémie et le pourcentage de surface brûlée	90

Figure 39 : Concentrations d'ertapénème total après administration d'1 g, les traits pleins et pointillés représentent les CMI ₉₀ citées dans le tableau 7	91
Figure 40 : Concentrations d'ertapénème libre après administration d'1 g, les traits pleins et pointillés représentent les CMI ₉₀ citées dans le tableau 7	92
Figure 41 : Relation entre le T>CMI pour une CMI de 1 mg/L et le pourcentage de surface brûlée	92
Figure 42 : Relation entre le T>CMI pour une CMI de 2 mg/L et le pourcentage de surface brûlée	93

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs moyennes du volume apparent de distribution (V_d) observées chez les brûlés	26
Tableau 2 : Structure des carbapénèmes commercialisés en France.....	44
Tableau 3 : CMI de l'ertapénème vis à vis des principales bactéries	52
Tableau 4 : Répétabilité et reproductibilité de la méthode de dosage.....	83
Tableau 5 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients.....	86
Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ertapénème total et libre.....	88
Tableau 7 : CMI des principaux germes retrouvés dans les PAVM	91

Introduction

Une des activités importante d'un laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie est le suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments, c'est à dire l'adaptation individuelle de la posologie d'un médicament à partir de la détermination d'un paramètre d'exposition au médicament obtenu en mesurant la concentration sanguine des médicaments. Ce suivi concerne notamment des médicaments antiépileptiques, des antiviraux, des immunosuppresseurs, des antibiotiques ou des anticancéreux (Marquet, 2004). Dans tous les cas, le suivi thérapeutique pharmacologique a pour objectif : d'éviter l'apparition d'effets secondaires liés à un surdosage, d'ajuster correctement la posologie des médicaments à marge thérapeutique étroite afin d'avoir un traitement efficace et éviter l'apparition d'effets secondaires.

Le suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques est développé depuis les années 1970 pour les aminosides afin d'éviter la néphrotoxicité de ces molécules. Les β -lactamines, très utilisées, font également l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique dans certaines situations cliniques (insuffisants rénaux, dialysés, patients en réanimation) (Sadaba et al., 2004 ; Lemaire-Hurtel et al., 2009 ; Sime et al., 2012), les concentrations plasmatiques devant être supérieures aux CMI de l'antibiotique pour la bactérie isolée. Des concentrations plasmatiques supérieures à 100 mg/L peuvent entraîner des convulsions.

Le patient brûlé présente une hypoprotidémie et une hypoalbuminémie par fuite protéique avec parfois diffusion de l'antibiotique au niveau des zones brûlées. La pharmacocinétique des antibiotiques est modifiée, ce qui peut conduire à l'inefficacité thérapeutique avec des concentrations d'antibiotiques inférieures aux CMI. La plupart des

études pharmacocinétiques concernant les antibiotiques chez le patient brûlé montrent qu'il existe une grande variabilité interindividuelle entre les patients, ce qui conduit à proposer le dosage systématique des antibiotiques chez le sujet brûlé.

L'objectif de cette étude est d'étudier la pharmacocinétique de l'ertapénème dans une population de sujets brûlés avec un pourcentage de surface brûlée supérieur à 20 %. Le dosage de l'ertapénème est réalisé en utilisant une technique HPLC avec détection UV selon une méthode validée dans notre laboratoire. L'ertapénème étant fortement lié aux protéines et essentiellement à l'albumine, le dosage de l'ertapénème libre a été également réalisé. Cette étude doit permettre d'ajuster au mieux les posologies d'ertapénème chez les brûlés et de vérifier si la dose d'1 gramme par jour habituellement utilisée est suffisante chez le brûlé.

**PREMIÈRE PARTIE :
MODIFICATIONS
PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ
LE PATIENT BRÛLÉ**

1-Rappels sur les brûlures

1.1 Epidémiologie

La brûlure correspond à une destruction du revêtement cutané et parfois des tissus sous-jacents par un agent thermique, chimique, électrique ou par des radiations ionisantes. Les liquides chauds sont le plus souvent en cause. En France, le nombre de brûlures nécessitant chaque année des soins est voisin de 500000 parmi lesquelles on trouve 10000 brûlures graves dont 3500 nécessitent une hospitalisation. La mortalité due aux brûlures est voisine de 1000 par an. Les accidents domestiques représentent plus de 70 % des cas tandis que les accidents de travail ne concernent que 18 % des cas. Les tentatives de suicide (5,6 % des brûlures) se répartissent de manière égale entre immolation et explosion de gaz. Les brûlures par flamme représentent 30 à 70 % des brûlures de l'adulte et plus de 70 % des hospitalisations (Figure 1). Chez les patients hospitalisés dans un centre de brûlés, 50 % des patients présentent une atteinte du visage. Le pronostic dépend de deux critères importants : la profondeur de la brûlure et l'étendue de la surface brûlée (Wassermann, 2002).

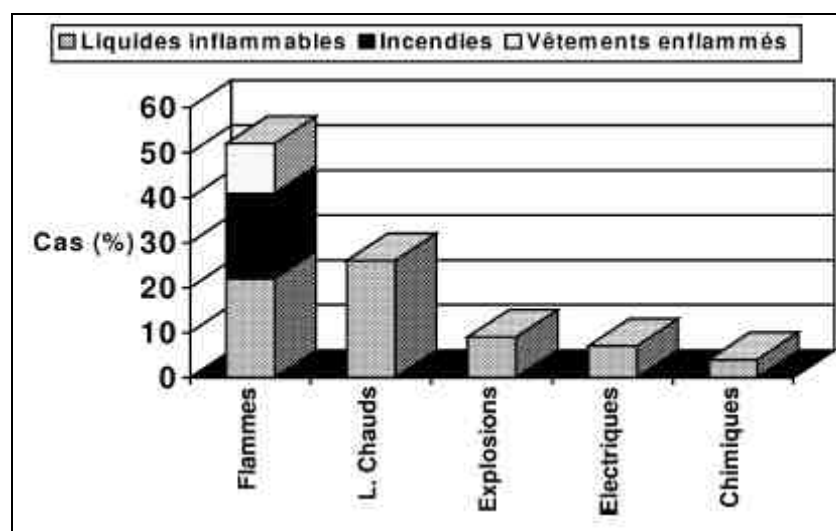


Figure 1 : Epidémiologie des brûlures (Wassermann, 2002)

1.2 Evaluation de la profondeur d'une brûlure

En fonction de la profondeur de la brûlure, on peut distinguer trois degrés (Figure 2). Le premier correspond à l'atteinte de la couche cornée de l'épiderme sans atteinte de la couche basale et de la couche de Malpighi. Ces brûlures guérissent généralement spontanément (exemple : coups de soleil) et n'entraînent généralement aucune perturbation hémodynamique. Le second degré appelé dermique, est plus profond mais la destruction respecte la couche basale de Malpighi à partir de laquelle se fait la régénération de l'épiderme. Le second degré intermédiaire est caractérisé par une destruction quasi totale de la couche basale sans atteinte des enclaves intradermiques. Les brûlures du deuxième degré sont caractérisées par la présence de phlyctènes. Le troisième degré est lui caractérisé par une atteinte des structures sous-cutanées et correspond à une destruction du derme et de l'épiderme. Les tissus cutanés ont un aspect allant de la couleur chamois à la carbonisation de la peau.

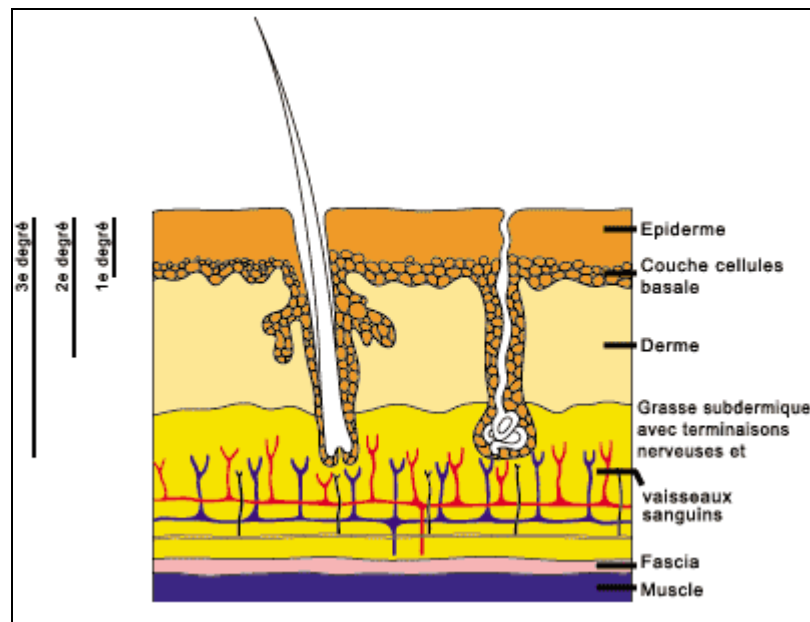


Figure 2 : stades de gravité des brûlures

1.3 Evaluation de la surface brûlée

Cette évaluation est importante dans un service d'urgence pour orienter rapidement le patient vers un service des grands brûlés et décider ou non d'un remplissage vasculaire. Même chez les cliniciens entraînés, cette évaluation est délicate. Plusieurs règles sont possibles pour estimer la surface brûlée :

- La **règle des neuf de Wallace**, uniquement applicable chez l'adulte, est controversée puisque la paume de la main représente 1 % de la surface corporelle. En réalité, la surface de la paume de la main est de 0,8 % chez les hommes et de 0,7 % chez les femmes. Chez l'enfant, cette surface s'élève à 1 %. De plus, si l'indice de masse corporelle est supérieur à 31, l'estimation est erronée (Figure 3).

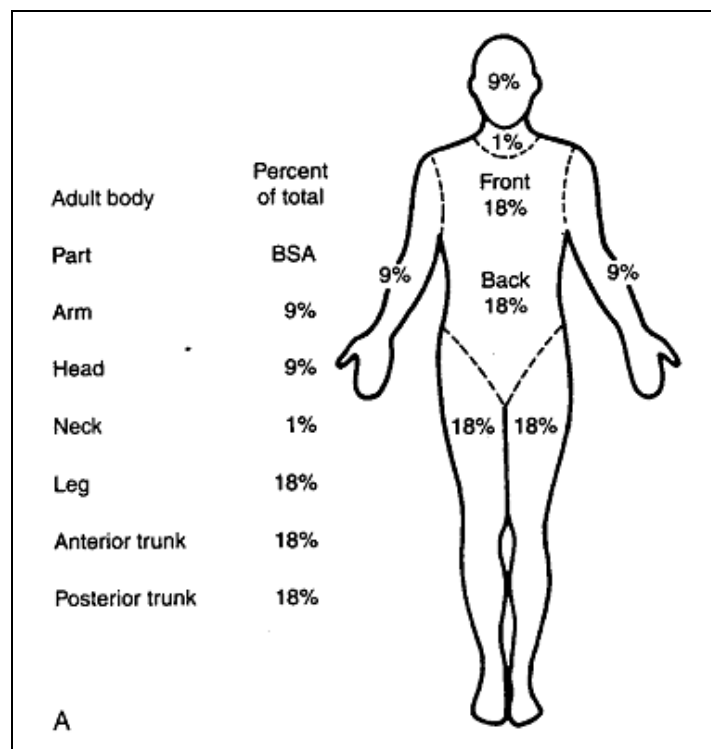


Figure 3 : Evaluation de la surface brûlée par la règle des neuf de Wallace

- La **table de Lund et Browder** (Figure 4) est applicable chez les adultes et les enfants.

	Naissance	1 an	5 ans	10 ans	15 ans	Adulte
Tête	19	17	13	11	9	7
Cou	2	2	2	2	2	2
Tronc [antérieur]	13	13	13	13	13	13
Tronc [postérieur]	13	13	13	13	13	13
Bras	8	8	8	8	8	8
Avant-bras	6	6	6	6	6	6
Mains	5	5	5	5	5	5
Fesses	5	5	5	5	5	5
Organes génitaux	1	1	1	1	1	1
Cuisses	11	13	16	17	18	19
Jambes	10	10	11	12	13	14
Pieds	7	7	7	7	7	7

Figure 4 : Table de Lund et Browder

Quand la brûlure excède 10 % de la surface corporelle, le patient doit être hospitalisé. Si la surface brûlée excède 20 %, des soins de réanimation sont indispensables, en raison de l'apparition d'un choc hypovolémique (R.Le Floch, 2008).

1.4 Critères de gravité

- La profondeur : Une brûlure du troisième degré non guérie à 10 jours doit être adressée à un centre de traitement des brûlés.
- Les atteintes périnéales ou des organes génitaux sont susceptibles d'augmenter le risque infectieux.
- Les atteintes profondes peuvent entraîner une ischémie des membres par effet de garrot.
- L'atteinte des faces antérieure et postérieure du cou peut occasionner une asphyxie.
- L'existence de lésions d'inhalation pulmonaire avec formation d'un œdème lésionnel : le monoxyde de carbone (CO) et les cyanures sont souvent impliqués.

1.5 Indices pronostiques

Des indices spécifiques de la brûlure prennent en compte les différents facteurs de gravité.

L'**indice de Baux** est la somme de la surface brûlée et de l'âge en années. Il ne prend pas en compte la profondeur des brûlures ni l'existence de lésions d'inhalation. Cet indice, simple, a le mérite d'être très performant et le pourcentage de survie dépend de l'indice de Baux (Figure 5). Cependant, l'âge n'a pas d'influence défavorable sur le pronostic vital des brûlés, ce qui conduit à une modification de l'indice de Baux (Indice de Baux modifié = Surface brûlée totale + (nombre d'années > 50 ans) × 2).

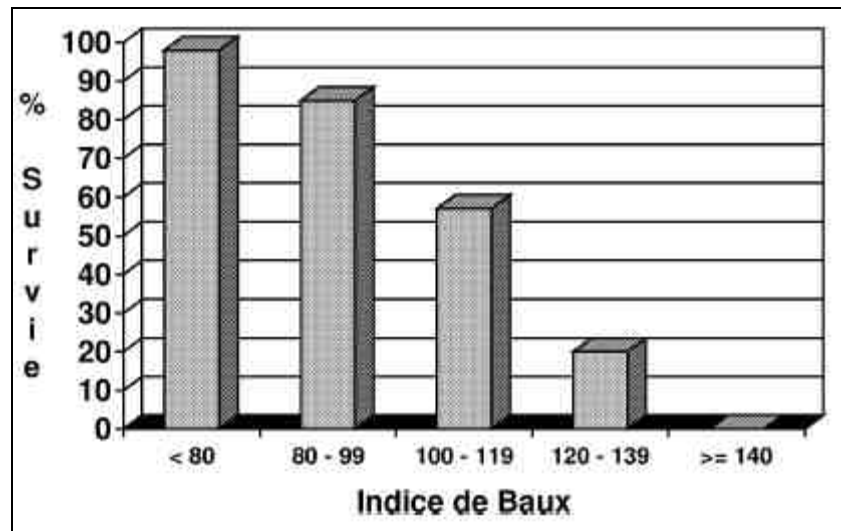


Figure 5 : Pourcentage de survie en fonction de l'indice de Baux

L'**indice UBS** est égal à la somme de la surface totale de la brûlure plus 3 fois la surface brûlée en troisième degré. Cet indice décrit mal le risque de mortalité sur une population large de patients brûlés.

L'**indice ABSI** prend en compte de nombreux paramètres (surface de la brûlure, présence de lésions du 3^{ème} degré et de lésions pulmonaires d'inhalation, âge du patient et sexe).

2-Physiopathologie des brûlures

L'organisme réagit à la brûlure avec une réaction loco-régionale et générale. Une réaction inflammatoire se produit et en fonction de l'étendue et de la profondeur des lésions, elle se généralise. Il est admis que tout patient brûlé sur plus de 20 % de surface corporelle présente un choc hypovolémique nécessitant un remplissage vasculaire, ce choc résultant de dysfonctionnements macro et micro-circulatoires (Fodor et al., 2006). Deux phases peuvent être distinguées : l'une aiguë qui dure 48 heures (pro-inflammatoire), caractérisée par une hypovolémie et l'autre secondaire, dominée par des perturbations hydroélectrolytiques et métaboliques retardant la cicatrisation de la brûlure. Les phénomènes anti-inflammatoires prédominent au cours de cette seconde phase (Sanchez, 2002) (Figure 6).

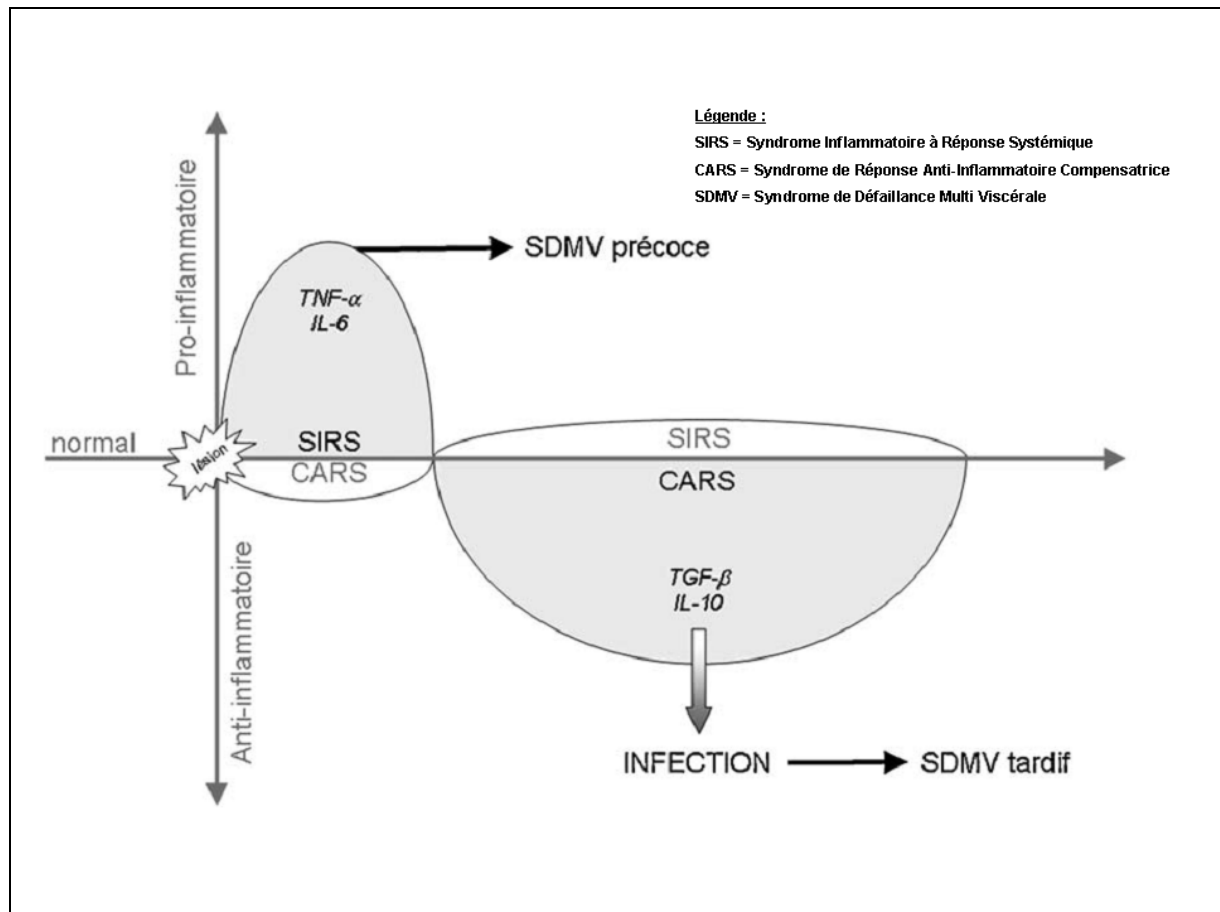


Figure 6 : Evolution de la réponse inflammatoire (Ravat et al., 2011)

2.1 Phase inflammatoire consécutive à une brûlure

La peau constitue une barrière mécanique et immunitaire importante. En cas d'agression, les kératinocytes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) permettant le recrutement des lymphocytes T et activant les cellules endothéliales du derme. Les cellules endothéliales sont activées par l'hypoxie, la thrombine, l'histamine, libérée par les mastocytes, et les cytokines libérées par les kératinocytes. L'augmentation de la concentration intracellulaire d'ions Ca²⁺ entraîne la synthèse de prostaglandines, et de PAF (platelet activating factor), facteur pro-inflammatoire. Une augmentation de la synthèse d'adhésines (VCAM-1, P et E sélectine) permet l'extravasation des leucocytes vers le site inflammatoire. Les cellules endothéliales sécrètent de l'endothéline-1 (ET-1), vasoconstricteur qui entraîne une diminution des débits sanguins

cardiaque, hépatique et rénal. L'endothéline-1 active la synthèse par les monocytes-macrophages d'IL-6, IL-8 et de PGE2 jusqu'à la 48^{ème} heure après la brûlure. Chez les brûlés de plus de 20 %, la concentration d'endothéline-1 augmente de 10 à 20 fois et la concentration de PGE2 de 40 fois (McMillen et al., 1996). De plus, la cellule endothéliale peut initier la cascade de la coagulation (Figure 7). L'IL-8 serait responsable du recrutement des polynucléaires neutrophiles. La production de radicaux libres est également très importante dès le début de la brûlure conduisant à une peroxydation des lipides membranaires. Cependant, l'utilisation des traitements précoces anti-oxydants comme la vitamine C n'est pas validée pendant la phase aiguë même si cette dernière limite la formation d'œdème chez le rat (Tanaka et al., 1999). Une augmentation de la synthèse de monoxyde d'azote consécutive à l'activation de la NO synthase inducible induit une vasodilatation intense.

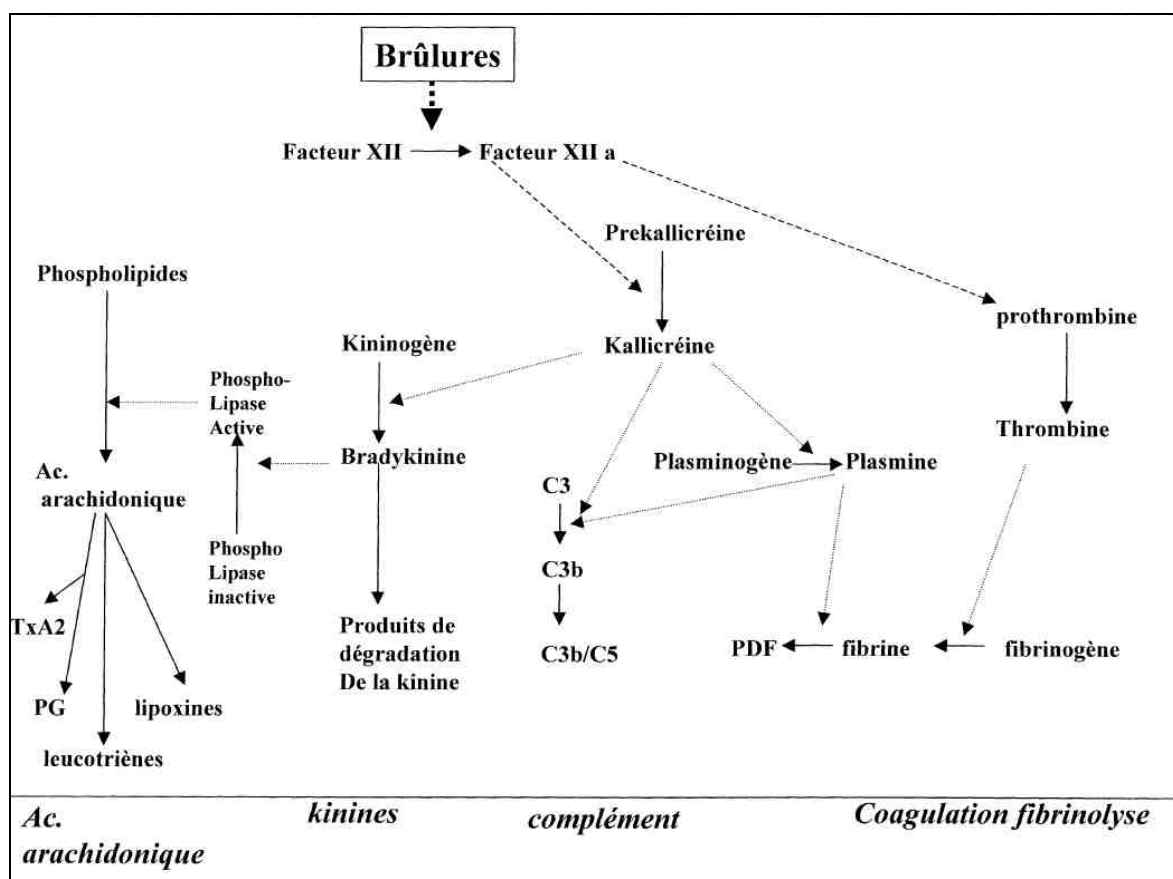


Figure 7 : Physiopathologie de la brûlure (Sanchez, 2002)

2.2 Défaillance circulatoire

La formation de pores dans la paroi vasculaire entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire, permettant le passage de protéines, dont l'albumine. L'histamine, la PGE2, la bradykinine et la sérotonine sont également libérées lors d'une brûlure et contribuent à l'augmentation de la perméabilité capillaire. L'action de ces molécules est inhibée par les catécholamines. La sécrétion d'hormones comme l'angiotensine II, le peptide natriurique atrial et la vasopressine entraîne une augmentation du travail du ventricule gauche. Pendant la phase aiguë de la brûlure, il existe une dépression myocardique potentialisée par l'action des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α) (Ravat et al., 2011).

2.3 Echanges capillaires

L'homéostasie du liquide interstitiel est régie par l'équation de Starling :

$$Q = K_f (P_{cap} - P_i) - \sigma(\pi_p - \pi_i)$$

Q correspond au flux de liquide sortant du capillaire vers le liquide interstitiel. Le coefficient de filtration capillaire K_f est augmenté jusqu'à trois fois sa valeur. La pression hydrostatique capillaire P_{cap} est doublée au niveau de la zone brûlée du fait de la vasoconstriction veineuse et de l'hémoconcentration. La pression hydrostatique interstitielle P_i est très diminuée, c'est la cause majeure de l'apparition des œdèmes chez le brûlé. Elle est normalement de 0 mais elle peut descendre à - 30 mm Hg. Après remplissage vasculaire, elle remonte aux environs de - 4 mm de Hg. Le collagène dénaturé possède une affinité très élevée pour le sodium et constitue une grande force d'attraction pour l'eau. L'acide hyaluronique joue également un rôle important dans l'apparition des œdèmes. Le coefficient de réflexion σ diminue en rapport à l'hyperperméabilité capillaire. Conséquence de la fuite d'albumine au niveau interstitiel, la pression colloïdo-osmotique plasmatique π_p diminue, elle joue un rôle important dans la

constitution des œdèmes en tissu sain. La pression oncotique interstitielle π_i augmente du fait de l'arrivée de protéines plasmatiques dans le secteur interstitiel, ce dernier facteur contribue à la persistance de l'œdème.

La formation de l'œdème est très rapide, consécutive à la négativité de la pression tissulaire et à l'hyperperméabilité capillaire. Elle a lieu en deux phases : l'une précoce d'une durée d'une heure suivie d'une phase plus lente pouvant durer plusieurs heures. Paradoxalement, l'œdème est plus important en cas de brûlure superficielle qu'en cas de brûlure profonde. Au niveau biologique, on observe une hémococoncentration, une hyponatrémie et une hypoalbuminémie. L'hémococoncentration est un facteur aggravant important lors de la phase initiale d'une brûlure, car elle entraîne une défaillance circulatoire, une hypoxie et une hypoperfusion tissulaire. Une diminution de la filtration glomérulaire entraîne un défaut d'excrétion rénale des médicaments. L'hypovolémie doit être corrigée par un remplissage vasculaire avec des cristalloïdes (solution de Ringer Lactate), l'usage des colloïdes est réservé aux patients atteints sur plus de 50 % de surface corporelle et présentant une hypoalbuminémie sévère (Sanchez, 2002).

2.4 Phase dite « métabolique »

La phase initiale dite « hydro-électrolytique » est suivie d'une phase métabolique caractérisée par un risque infectieux très élevé. Le profil hémodynamique se modifie avec une augmentation du débit et de l'index cardiaque et, en conséquence, l'élimination des médicaments s'en trouve majorée. Des insuffisances hépatique et rénale peuvent apparaître et altérer le métabolisme et l'élimination des médicaments. L'hypoprotidémie reste constante et durable. Une augmentation de la synthèse des protéines inflammatoires (fibrinogène, orosomucoïde, CRP) et une diminution de la synthèse d'albumine, de préalbumine et de

transferrine sont observées. Un hypermétabolisme conduit à une fonte musculaire avec augmentation de la synthèse des hormones hyperglycémiantes et l'apparition d'une insulino-résistance. Une dénutrition s'installe rapidement et retarde la cicatrisation de la brûlure.

2.5 Complications infectieuses

Elles représentent la principale cause de mortalité chez le brûlé (plus d'un décès sur deux). La rupture de la barrière cutanée est une porte d'entrée d'autant plus importante que la surface de la brûlure est étendue. Une translocation d'origine digestive est également possible (bactériémies et septicémies). L'immunodépression et la dénutrition majorent le risque infectieux. La colonisation d'une brûlure est normale tant qu'il n'existe pas de signes cliniques d'infection locale et générale. Les bactéries le plus souvent en cause sont *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* (Weber and McManus, 2004). Une colonisation par les levures du genre *Candida* est de mauvais pronostic. Les sites d'infection diffèrent en fonction du pourcentage de surface brûlée ; chez les patients brûlés de plus de 30 %, les bactériémies prédominent tandis que chez les patients brûlés de moins de 30 %, ce sont les infections du tractus urinaire (Figure 8).

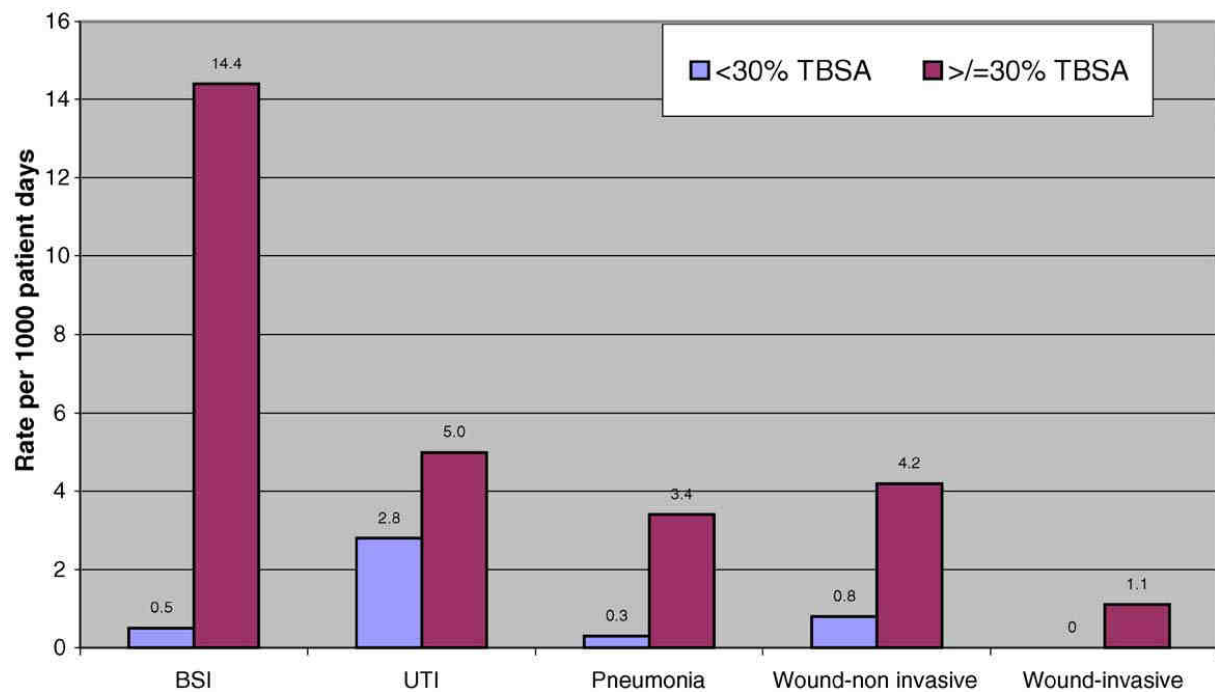


Figure 8 : Incidence de l'infection chez le brûlé (Weber and McManus, 2004)

3-Pharmacocinétique chez le sujet brûlé

3.1 Absorption

3.1.1 Administration orale

Durant la phase précoce de la brûlure, on observe une diminution des débits sanguins liée à l'hypovolémie. Le passage des médicaments à travers la barrière intestinale s'effectue le plus souvent par diffusion passive selon le gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane. Une diminution du débit sanguin peut donc entraîner une réduction de l'absorption intestinale des médicaments administrés par voie orale. Pendant la première phase de la brûlure, certains auteurs ont montré une augmentation de l'absorption intestinale du lactulose (Ziegler et al., 1988 ; Deitch, 1990) et du polyéthylène glycol 3350 (Ryan et al., 1992) qui peut être due à une destruction de la muqueuse intestinale. Lors de la phase précoce, la baisse du débit sanguin peut augmenter la biodisponibilité de molécules possédant

un fort coefficient d'extraction hépatique (lidocaïne, propranolol, alprénolol, mépéridine, morphine).

Au cours de la phase tardive, la perméabilité intestinale est constamment augmentée ; associée à une augmentation du débit sanguin local, une augmentation de l'absorption intestinale des médicaments est mentionnée. Chez les patients brûlés de 15 à 18 jours, on observe une augmentation significative de l'absorption du lactulose (Ziegler et al., 1988).

Une augmentation du pH gastrique par hypersécrétion de protons consécutive à la brûlure peut modifier la dissolution des formes galéniques et l'absorption au niveau gastrique car seule la forme non ionisée diffuse à travers l'épithélium gastrique (Martyn et al., 1989).

3.1.2 Administration percutanée

Chez le sujet sain, la couche cornée de la peau constitue une barrière à l'absorption cutanée des médicaments. La destruction de la couche cornée induit une augmentation de l'absorption des médicaments avec un risque d'effets indésirables systémiques. Une intoxication à l'iode avec acidose métabolique et insuffisance rénale a été rapportée après application de polyvidone iodée et la quantité d'iode absorbée est proportionnelle à la surface brûlée (Aiba et al., 1999). Une ototoxicité avec diminution de l'acuité auditive a été décrite après application d'une crème de gentamicine (Dayal et al., 1975). En revanche, l'application d'amphotéricine B sur des brûlures afin d'éviter les infections fongiques ne se traduit pas par une augmentation des concentrations sériques de cet antifongique (Pendleton et Holmes, 2010).

3.2 Fixation aux protéines plasmatiques

Les brûlures entraînent une hypoalbuminémie associée à une augmentation de la synthèse des protéines inflammatoires comme l' α 1-glycoprotéine acide dont la concentration de cette protéine peut doubler lors de la phase aiguë (Bloedow et al., 1986). Pour les médicaments peu liés aux protéines plasmatiques, une modification de la concentration des protéines plasmatiques n'a que peu de conséquences. En revanche, les médicaments très liés aux protéines plasmatiques (plus de 95 %) voient leur pharmacocinétique modifiée car seule la fraction libre est active et diffusible. De plus, la formation de substances endogènes (bilirubine, acides gras) peut diminuer le nombre de sites de fixation des médicaments sur les protéines par un phénomène de compétition. Pour les antibiotiques temps-dépendant éliminés par filtration glomérulaire, l'hypoalbuminémie entraîne une augmentation de la clairance totale et une diminution du temps pendant lequel les concentrations sont supérieures à la CMI. Pour les antibiotiques concentration-dépendant, une diminution du rapport AUC/CMI est rapportée (Ulldemolins et al., 2011).

3.2.1. Médicaments liés à l'albumine

Les acides faibles et les molécules neutres se fixent majoritairement à l'albumine. Cinq jours après la brûlure, la concentration moyenne d'albumine est de 23 g/L (Valeurs normales : 35-45 g/L) (Daniels et al., 1974). La fuite protéique chez les brûlés peut être modélisée selon la formule (Waxman et al., 1987) :

$$\text{Perte protéique (g/j)} = 1,2 \times \text{Surface corporelle (mL)} \times \text{pourcentage de brûlure.}$$

Une augmentation de la fraction libre a été montrée pour la phénytoïne (Bowdle et al., 1980), les sulfonylurées, l'acide salicylique et le diazépam une semaine après la brûlure. Trois

semaines après, l'augmentation de la forme libre persiste pour le diazépam sans affecter la clairance totale de la substance. Dans le cas de la phénytoïne, une augmentation de la clairance et du volume de distribution a été rapportée (Figure 9).

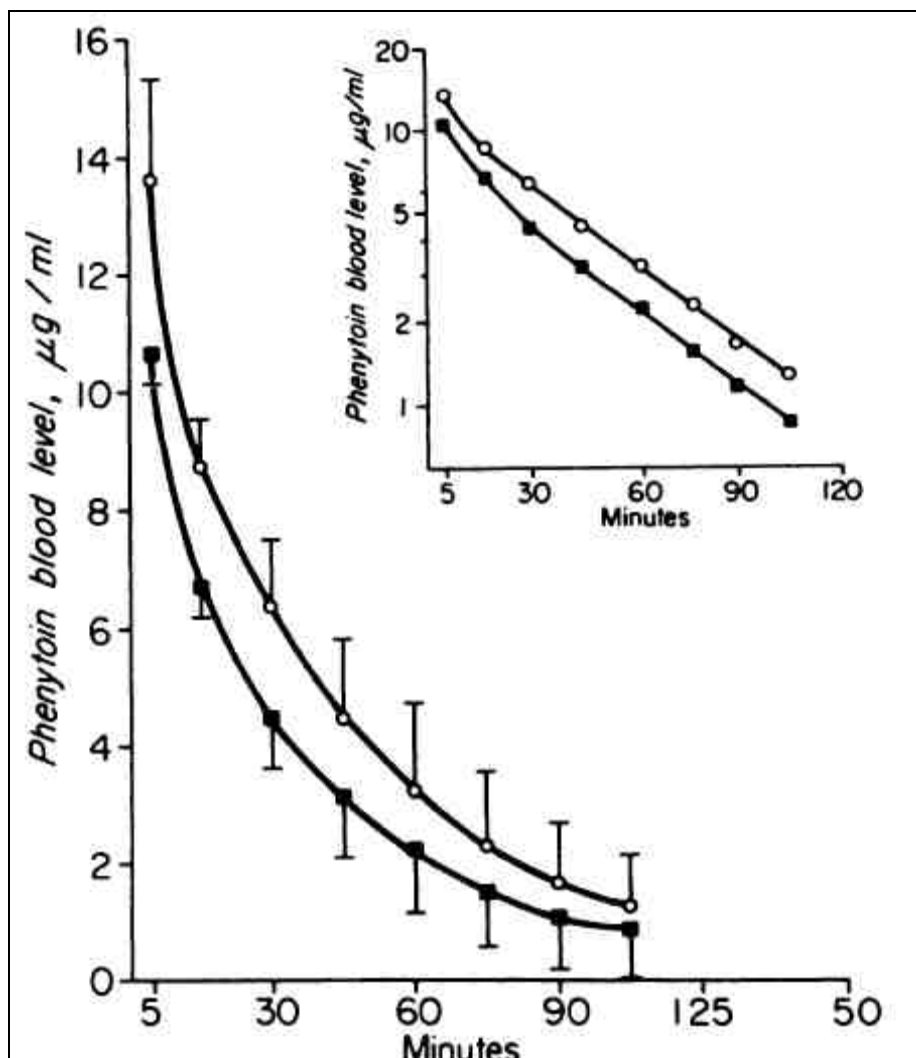


Figure 9 : Cinétique de la phénytoïne chez le sujet brûlé (noir) par rapport aux sujets témoins (blancs)

(Bowdle et al., 1980)

3.2.2 Médicaments liés à l' α 1-glycoprotéine acide

Lors de la phase aiguë de la brûlure, la concentration d' α 1-glycoprotéine acide peut doubler (Bloedow et al., 1986). Une diminution de la fraction libre des médicaments (bases faibles) liés à cette protéine (quinidine, lidocaïne, imipramine, propranolol) est rapportée et la

rétenion du médicament au niveau du compartiment sanguin limite la distribution tissulaire de ces molécules (Fruncillo et DiGregorio, 1984).

3.3 Distribution

La distribution d'un médicament dépend notamment de la lipophilie de la molécule et de son affinité pour les protéines plasmatiques. Habituellement, chez les brûlés, on observe une augmentation du volume de distribution (tableau 1) en raison d'un accroissement du volume extracellulaire et d'une augmentation de la concentration de la forme libre. De plus, le brûlé présente un volume de distribution plus important par création d'un troisième secteur correspondant à l'exsudation au niveau des surfaces brûlées. L'amikacine, en particulier, est présente dans le contenu des phlyctènes. Le volume de distribution des substances à caractère basique diminue chez le brûlé par déplacement du médicament de ses sites de liaison par la libération de substances au niveau de la brûlure (Fruncillo et DiGregorio, 1984).

Médicament	Brûlés	Témoins	Sujets sains	Variation du Vd %
Phénytoïne	1,01	0,82	0,80	23
Théophylline*	0,57	0,50	0,50	14
Quinidine*	3,45	4,58	2,5	- 25
Lidocaïne*	1,84	2,52	3,00	- 27
Tobramycine	0,23	0,28	0,25	- 18
Vancomycine	0,51	0,50	0,60	0,30
Fosfomycine*	0,56		0,30	87
Fosfomycine**	0,50		0,30	67
Ceftazidime	0,38		0,25	52
Amikacine \$	0,50		0,25	100
Amikacine \$\$	0,42		0,25	68

Tableau 1 : Valeurs moyennes du volume apparent de distribution (Vd) observées chez les brûlés (exprimées en L/kg) * : brûlure modérée ; ** : brûlure grave ; \$: phase initiale ; \$\$: phase secondaire (Dutertre et al., 1992)

3.4 Elimination

3.4.1 Biotransformations

La clairance hépatique (Cl_h) dépend de trois facteurs : le débit sanguin hépatique (Q_h), la fixation aux protéines plasmatiques (fraction libre, f_u) et l'activité enzymatique (clairance intrinsèque, Cl_i) (Figure 10).

$$Cl_h = Q_h \times E = Q_h \times \frac{f_u \times Cl_i}{Q_h + (f_u \times Cl_i)}$$

Figure 10 : calcul de la clairance hépatique

Pour les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique ($E > 0,7$), la clairance dépend essentiellement du débit sanguin hépatique. Pour les médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique ($E < 0,3$), la clairance est principalement dépendante de la fraction libre (f_u). Dans le cas où $0,3 < E < 0,7$, la clairance dépend des trois paramètres.

La complexité de cette phase pharmacocinétique fait que le métabolisme n'a pas été beaucoup étudié chez le brûlé. Cependant, il semble que les monooxygénases, enzymes des réactions de phase I soient plus altérées que les réactions de phase II (conjugaisons) (Furman et al., 1990). Une diminution de l'activité des oxydases assurant le métabolisme de diazépam est retrouvée chez le brûlé, cependant un inhibiteur enzymatique, la cimétidine était administrée en parallèle (Martyn et al., 1989). Par rapport aux sujets témoins, l'étude des réactions de phase II du métabolisme du lorazépam a montré une augmentation de la clairance totale de cette benzodiazépine (Martyn et Greenblatt, 1988).

3.4.2 Elimination rénale

La clairance rénale est la résultante de trois processus : filtration glomérulaire (f), sécrétion tubulaire (s), réabsorption tubulaire (reab).

$$Cl_r = Cl_f + Cl_s - Cl_{reab}$$

L'excrétion rénale dépend de trois facteurs potentiellement modifiés chez le brûlé : le rapport forme ionisée/forme libre, la fixation aux protéines plasmatiques et l'hémodynamique rénale. Au cours de la phase initiale des brûlures, une baisse de la clairance rénale est consécutive à l'hypoperfusion rénale. Entre le 4^{ème} et le 35^{ème} jour, on observe une augmentation de la filtration glomérulaire. La clairance de la créatinine du brûlé est plus élevée entre le 4^{ème} et le 35^{ème} jour. On observe donc une réduction de la demi-vie d'élimination des médicaments éliminés par voie rénale (aminosides, vancomycine, fosfomycine par exemple) pouvant conduire à une inefficacité thérapeutique. La Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures (SFETB) recommande d'augmenter la dose de chaque antibiotique administré chez le brûlé mais aussi d'en aménager les modalités d'administration (diminution de l'intervalle de temps entre deux doses). Durant la phase d'hypercatabolisme, une augmentation de la sécrétion tubulaire est décrite pour la fosfomycine (Potel et al., 1989) et la vancomycine (Rybak et al., 1990).

4-Pharmacocinétique des antibiotiques chez le brûlé

4.1 Infections chez les sujets brûlés

La majorité des décès est imputable à un sepsis, l'incidence du sepsis augmentant avec la durée d'hospitalisation. La grande spécificité du brûlé est l'infection locale des plaies et brûlures. Il est parfois difficile de différencier colonisation et infection généralisée. Les infections sont caractérisées par la présence d'un syndrome inflammatoire à réponse systémique (SIRS) caractérisé par deux des quatre critères ci-dessous selon les recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques chez le brûlé à la phase aiguë :

- Température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
- Fréquence cardiaque $> 90/\text{min}$
- Leucocytes $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$
- Fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$

Le syndrome inflammatoire systémique entraîne une immunodépression qui entretient l'infection (Figure 11).

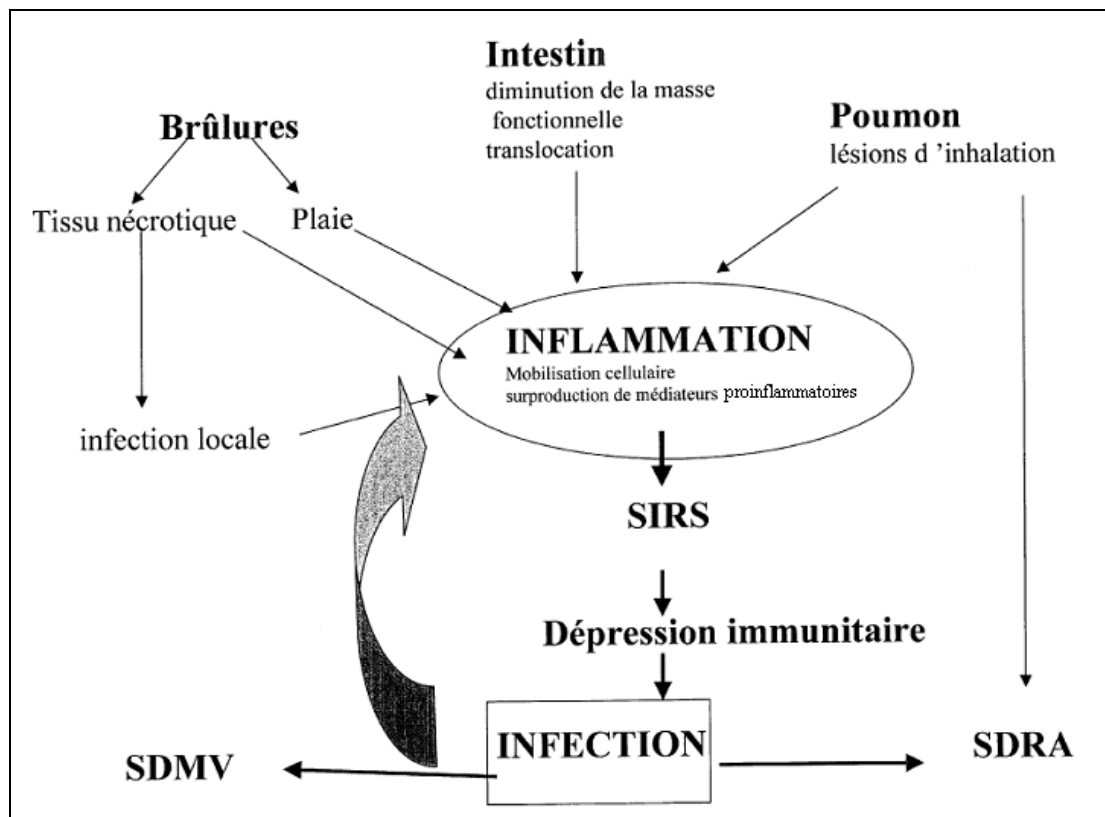


Figure 11 : cercle vicieux pathologique chez le brûlé (Carsin et al., 2002)

4.2 Antibiothérapie chez le brûlé

En règle générale, l'infection locale relève d'un traitement local. En cas de signes cliniques et biologiques d'infection généralisée, une antibiothérapie est justifiée. Le patient brûlé présente un déficit immunitaire qui affecte l'immunité cellulaire, le clinicien doit donc choisir des antibiotiques bactéricides. De plus, l'association d'antibiotiques permet d'élargir le spectre antibactérien mais aussi d'éviter l'apparition de mutants résistants. Toute antibiothérapie à large spectre doit être remplacée après documentation bactériologique par une antibiothérapie à spectre étroit en accord avec l'antibiogramme : c'est la « désescalade » qui doit être réalisée chaque fois que possible. Pour la majorité des infections rencontrées chez le brûlé, la durée de l'antibiothérapie doit être de 7 à 8 jours. La variabilité des

paramètres pharmacocinétiques est plus importante chez les brûlés que chez le sujet sain. Le risque pour la majorité des antibiotiques est l'inefficacité thérapeutique avec des concentrations inférieures aux CMI. Le suivi thérapeutique pharmacologique s'avère donc indispensable chez ces patients.

4.3 Aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendant. Un rapport $C_{\max}/CMI$ proche de 10 est garant d'un bon effet bactéricide (Moore et al., 1987). Ils possèdent également un effet post-antibiotique de 1 à 4 h. Ils ont la capacité de diffuser dans les escarres.

4.3.1 Amikacine

L'amikacine est un antibiotique hydrophile peu lié aux protéines plasmatiques (moins de 10 %) possédant un volume de distribution compris entre 0,20 et 0,25 L/kg. L'amikacine est essentiellement éliminée par voie rénale, principalement par filtration glomérulaire (une sécrétion tubulaire et une réabsorption tubulaire existent également), la demi-vie d'élimination est de 2,5 h. Chez le brûlé, on observe une élévation du volume de distribution et de la clairance totale. Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas entre la phase hydro-électrolytique et métabolique. L'efficacité de cet antibiotique est garantie pour un rapport $C_{\max}/CMI$ égal ou supérieur à 8 (antibiotique concentration-dépendant). La concentration maximale est inversement proportionnelle à la surface brûlée, et de plus, la clairance totale de l'amikacine est proportionnelle à la clairance à la créatinine (Figure 12) (Conil et al., 2006).

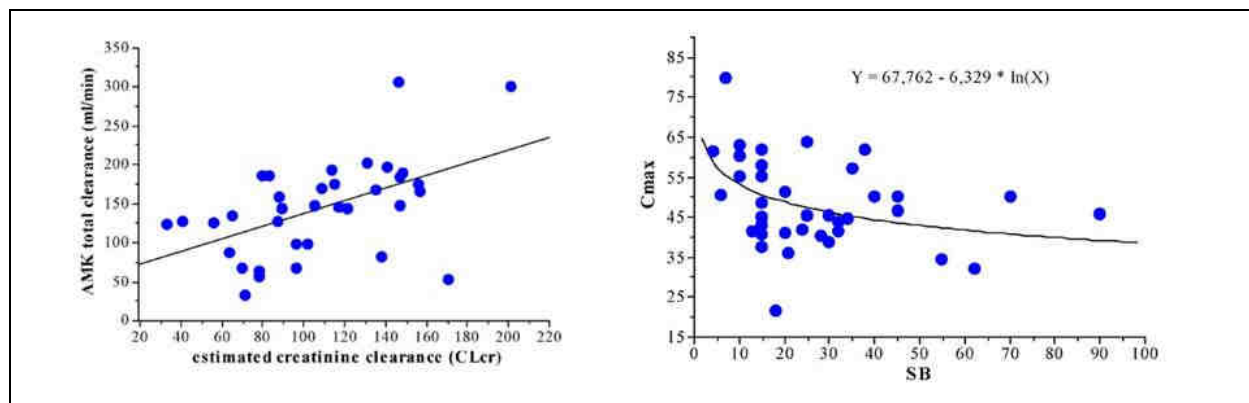


Figure 12 : Particularités pharmacocinétiques de l'amikacine chez le brûlé (Conil et al., 2006)

Des doses supérieures à 20 mg/kg sont nécessaires pour obtenir des concentrations maximales adéquates. Après une brûlure sévère, l'amikacine diffuse dans un troisième secteur, le liquide interstitiel où les concentrations sont supérieures aux CMI des différentes bactéries impliquées (Figure 13) (Yang et al., 2009).

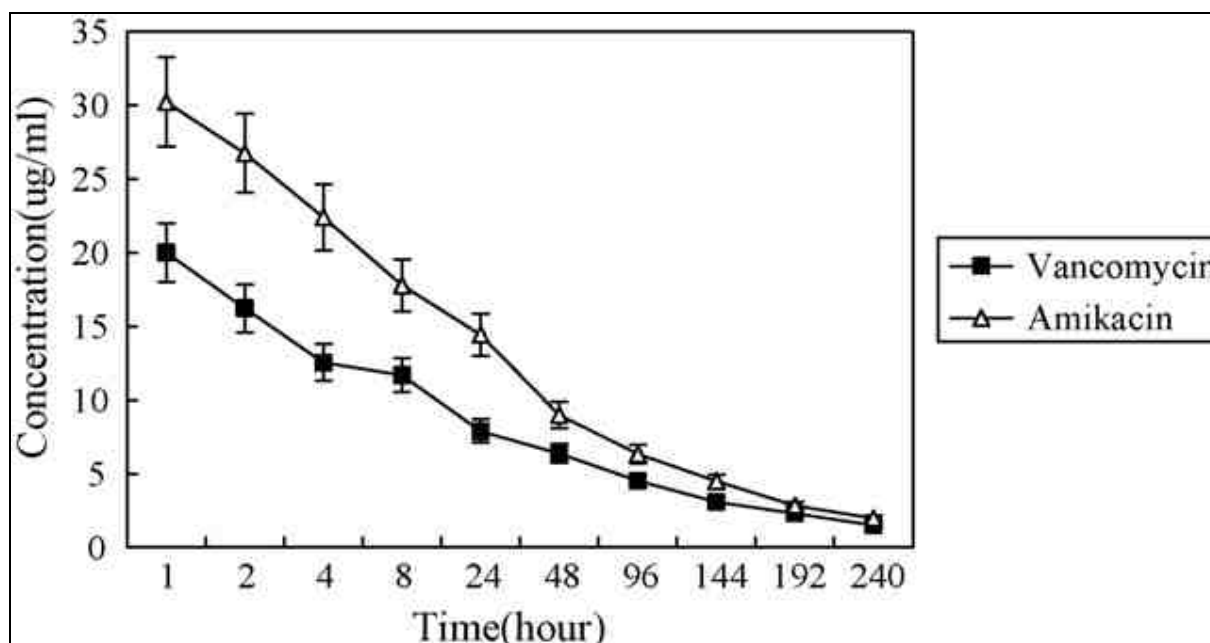


Figure 13 : Cinétique de l'amikacine et de la vancomycine dans le liquide interstitiel (Yang et al., 2009)

4.3.2 Tobramycine

Particulièrement active sur *P. aeruginosa*, la tobramycine est régulièrement utilisée chez les brûlés. La fixation protéique de la tobramycine est inférieure à 30 % (Bailey et Briggs, 2004). Chez le patient brûlé, une augmentation de la filtration glomérulaire est décrite. Chez 20 patients brûlés en moyenne à 48,4 %, la diffusion de la tobramycine dans les escarres superficielles est bonne avec un rapport Concentration dans l'escarre/Concentration maximale = 2 (Polk et al., 1983). Le volume de distribution est généralement plus élevé que chez le volontaire sain (Bracco et al., 2008). Comme pour l'amikacine, la clairance totale est corrélée à la clairance de la créatinine (Bracco et al., 2008). La dose journalière recommandée chez les brûlés est de 10 mg/kg en prise journalière, afin d'obtenir des concentrations maximales de 20 mg/L et un rapport $C_{\max}/CMI$ proche de 10 (Arnould et al., 2009). Dans tous les cas, un suivi thérapeutique pharmacologique est nécessaire.

4.3.3 Gentamicine

La gentamicine passe par diffusion passive dans l'escarre grâce à sa faible liaison protéique et à son hydrophilie. La SFETB recommande une dose unique journalière de 10 mg/kg afin d'obtenir une concentration maximale suffisante. Cette dose est plus importante que celle recommandée dans une précédente étude qui est de 5 mg/kg (Hoey et al., 1997).

4.4 Glycopeptides

4.4.1 Vancomycine

La vancomycine possède une activité bactéricide temps-dépendant comme les β -lactamines. La vancomycine est essentiellement éliminée par filtration glomérulaire mais certaines études suggèrent également un mécanisme de sécrétion tubulaire : le rapport $\text{Clairance Rénale} / \text{Clairance Filtration glomérulaire}$ est égal à 2. Les concentrations plasmatiques de vancomycine et la clairance de la vancomycine sont corrélées à la clairance de la créatinine (Dailly et al., 2008). La Figure 14 montre l'importance de la clairance de la créatinine sur la cinétique de la vancomycine : pour un poids donné et une surface brûlée donnée, les concentrations plasmatiques de vancomycine dépendent fortement de la clairance de la créatinine. La clairance de la vancomycine est significativement plus élevée chez les patients brûlés, elle peut être secondaire à une augmentation de la sécrétion tubulaire, de la filtration glomérulaire ou encore à une association des deux mécanismes.

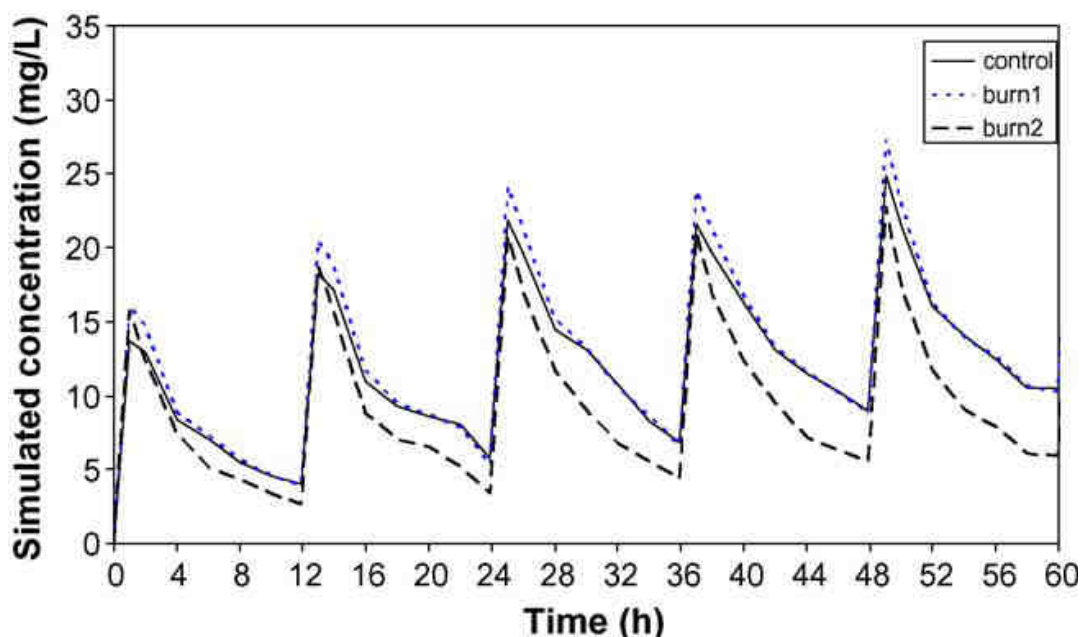


Figure 14 : Concentrations sériques après administration d'1g de vancomycine (Dolton et al., 2010)
 - Contrôle (Poids : 69 kg ; ClCr = 75 mL/min)
 - Burn 1 (Poids : 69 kg ; % de surface brûlée : 36 % ; ClCr = 75 mL/min)
 - Burn 2 (Poids : 69 kg ; % de surface brûlée : 36 % ; ClCr = 124 mL/min)

Le volume de distribution ne diffère pas entre les sujets brûlés et non brûlés. La fixation protéique de la vancomycine varie entre 29 et 42 % (Rybak et al., 1990). La SFETB recommande des concentrations sériques de vancomycine à l'équilibre entre 20 et 30 mg/L, la perfusion continue doit être préférée ; en effet, des concentrations inférieures à 10 mg/L entraînent un risque d'émergence de souches de *S. aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (Dolton et al., 2010).

4.4.2 Teicoplanine

Comme la vancomycine, la teicoplanine est utilisée dans le traitement des infections par des bactéries à Gram positif (Streptocoques, Staphylocoques). Elle possède une meilleure diffusion tissulaire que la vancomycine. Elle est liée fortement aux protéines plasmatiques (albumine). Chez les brûlés, une augmentation de la posologie est conseillée. La clairance de la teicoplanine n'est ni corrélée à la clairance de la créatinine, ni à la surface brûlée. La

concentration moyenne au niveau des brûlures est égale à 60 % de la concentration sérique. La posologie conseillée est de 12 mg/kg toutes les 12 heures pour permettre l'obtention de concentrations tissulaires efficaces. L'administration de 12 mg/kg toutes les 24 heures en dose d'entretien donne des concentrations résiduelles de 8 mg/L, insuffisantes compte-tenu des CMI de certains staphylocoques blancs (*S. epidermidis* par exemple). Les concentrations sériques minimales recommandées chez le brûlé sont de 15 mg/L (Lesne-Hulin et al., 1997).

4.5 Fluoroquinolones

4.5.1 Péfloxacin

La cinétique de la péfloxacin a été étudiée chez 11 sujets avec différents pourcentages de surface brûlée (25-30 % et plus de 40 %). Aucune différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques n'est mise en évidence par rapport aux volontaires sains (Potel et al., 1989).

4.5.2 Ciprofloxacine

La ciprofloxacine possède une activité bactéricide essentiellement temps-dépendant vis-à-vis des bactéries à gram positif (staphylocoques, streptocoques) et concentration-dépendante vis-à-vis des bacilles à Gram négatif (*P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *E. coli* ou *K. oxytoca*) (Drusano, 2004).

Une étude menée par Metz chez 5 patients brûlés (surface brûlée de 18 à 22 %) avec une posologie de 200 mg toutes les 12 h montre une augmentation de la clairance totale et de la clairance rénale de la ciprofloxacine (Metz R., 1989). La clairance de la ciprofloxacine est corrélée à la clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine est diminuée chez les sujets brûlés (4,5 versus 6,5 h). L'efficacité des fluoroquinolones dépend du rapport AUC/CMI. Un rapport inférieur à 125 conduit à un échec clinique et

microbiologique avec sélection de mutants résistants (Forrest et al., 1993). Si les CMI sont égales à 0,25 mg/L, une dose de 1200 mg/j est recommandée (Garrelts et al., 1996). Pour les bacilles à Gram négatif non fermentaires ayant des CMI comprises entre 0,1 et 1 mg/L (*P. aeruginosa* et *A. baumannii*), une bi-antibiothérapie doit être proposée (Garrelts et al., 1996). La SFETB recommande une dose totale de 30 à 80 mg/kg avec une concentration maximale supérieure à 30 mg/L ou à 10 fois la CMI.

4.5.3 Lévofoxacine

Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas significativement entre la population des brûlés et le volontaire sain. Toutefois, une grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques est observée (clairance, demi-vie d'élimination), malgré une clairance de la créatinine stable. La clairance de la lévofoxacine n'est pas corrélée à la surface brûlée. Une probabilité d'atteindre la cible supérieure à 90 % est réalisée pour les bactéries ayant des CMI inférieures à 0,5 mg/L à la posologie de 750 mg/j. Cependant, pour des CMI comprises entre 1 et 2 mg/L, la posologie de 750 mg/j est inadaptée et un changement d'antibiotique doit être envisagé (Kiser et al., 2006).

4.6 Beta-lactamines

4.6.1 Aztréonam

La pharmacocinétique de l'aztréonam a été étudiée chez huit patients traités par aztréonam à la dose de deux grammes par jour toutes les 6 h. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques est plus importante que chez les sujets sains. La clairance totale est significativement corrélée à la clairance de la créatinine. On observe une augmentation du volume de distribution à l'équilibre chez le sujet brûlé. En revanche, il n'existe pas de différence significative pour la clairance totale et rénale entre les patients brûlés et le groupe témoin. Le volume de distribution à l'équilibre est corrélé au pourcentage de surface brûlée. La posologie de deux grammes par jour toutes les 6 heures est préconisée, du fait de l'augmentation du volume de distribution (Friedrich et al., 1991).

4.6.2 Ceftazidime

La ceftazidime est particulièrement utilisée chez le brûlé dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*. Une première étude réalisée chez huit sujets ayant reçu 1 g de ceftazidime montre une corrélation entre la clairance rénale de la ceftazidime et la clairance de la créatinine. Une augmentation du volume apparent de distribution et de la clairance non-rénale est observée. Les auteurs expliquent ce résultat par l'augmentation de la perméabilité capillaire. Cependant, le nombre de patients inclus dans cette étude est faible (Walstad et al., 1988). D'autres auteurs ont montré que la ceftazidime est capable de diffuser dans le liquide interstitiel avec des concentrations allant de 1 à 21 mg/L (Zong et al., 1994). Dailly et al. ont réalisé une étude pharmacocinétique de population portant sur 41 patients ; cette étude réalisée pendant la phase hypermétabolique ne montre pas de relation entre la clairance de la ceftazidime et le pourcentage de surface brûlée (Dailly et al., 2003). Une diffusion dans le

liquide interstitiel peut constituer un réservoir de ceftazidime, le liquide interstitiel peut constituer le compartiment périphérique d'un modèle bi-compartimental. La grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques impose un suivi thérapeutique pharmacologique. Il apparaît aussi que la ventilation mécanique influence également la pharmacocinétique de la ceftazidime (Conil et al., 2007). Par ailleurs, le volume de distribution est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (Conil et al., 2007). L'administration en perfusion continue permet en pratique quotidienne d'obtenir des concentrations sériques supérieures aux CMI.

4.6.3 Céfépime

La pharmacocinétique du céfépime a été étudiée chez 12 adultes à la dose de 2 grammes toutes les 12 heures. Une augmentation de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre est rapportée. La clairance totale et la clairance rénale sont corrélées à la clairance de la créatinine (Bonapace et al., 1999). Dans une autre étude portant sur 17 patients, les auteurs ont montré que la clairance du céfépime est également corrélée avec l'âge (Conil et al., 2007). La posologie recommandée est d'1 gramme toutes les 8 heures ou de deux grammes toutes les 12 heures. Le céfépime possède une bonne diffusion tissulaire.

4.6.4 Imipénème

L'imipénème est un carbapénème peu lié aux protéines plasmatiques (10 à 20 %) utilisé chez les brûlés dans le traitement des infections sévères notamment à *P. aeruginosa*.

Une première étude réalisée chez 11 sujets recevant 500 mg d'ertapénème toutes les 6 heures montre l'absence d'association entre le pourcentage de surface brûlée et la clairance de l'imipénème. En revanche, la clairance de l'imipénème est corrélée à la clairance de la créatinine (Boucher et al., 1990). Une seconde étude menée par Dailly et al. montre que chez le sujet brûlé, l'imipénème est majoritairement éliminé par voie rénale et que contrairement à la ceftazidime, l'élimination au niveau des surfaces brûlées est négligeable (Dailly et al.,

2003). La dose de 500 mg toutes les 6 heures peut se révéler insuffisante pour des clairances de la créatinine élevées. Ainsi, la SFETB recommande une dose journalière de 50 à 100 mg/kg pour obtenir des concentrations cibles de 16 à 20 mg/L (4 à 5 fois la CMI). Enfin, l'administration d'imipénème ne modifie pas l'écologie bactérienne chez le patient après traitement (Le Floch et al., 2005).

4.6.5 Pénicillines

La cinétique de la pipéracilline a été étudiée dans une population de neuf sujets, hétérogènes de par le pourcentage de surface brûlée. La clairance de la pipéracilline est corrélée à la bilirubinémie (l'élimination se fait par voie biliaire pour 35 % de la dose) et à la concentration d'urée urinaire (Shikuma et al., 1990).

Une seconde étude avec l'association pipéracilline/tazobactam menée chez huit sujets montre que les paramètres pharmacocinétiques sont identiques après administration de la première dose et à l'équilibre. Par rapport au sujet sain, on note une augmentation du volume de distribution et une diminution de la clairance totale suggérant une diffusion trans-lésionnelle. Par ailleurs, aucune accumulation de ces molécules n'est notée. La posologie recommandée chez le brûlé est de 4 g de pipéracilline et de 0,5 g de tazobactam par jour (Bourget et al., 1996).

La cinétique de l'association ticarcilline/acide clavulanique a été étudiée chez 15 sujets brûlés en deux groupes : brûlures sévères et modérées. Une augmentation significative du volume de distribution à l'équilibre est observée dans les deux groupes. Une posologie de 5 g de ticarcilline associée à 200 mg d'acide clavulanique par jour est préconisée (Adam et al., 1989).

La SFETB recommande une dose journalière de 200 mg/kg, les concentrations cibles à atteindre sont de 16 à 20 mg/L ou 4 à 5 fois la CMI.

4.7 Linézolide

Le linézolide est utilisé dans le traitement des infections bactériennes à Gram positif notamment les souches de Staphylocoques résistantes à la méthicilline. Une étude réalisée chez 8 patients recevant une dose de 600 mg de linézolide montre que les concentrations plasmatiques décroissent plus vite chez le brûlé et que la clairance non rénale augmente ce qui peut conduire à concentrations sub-inhibitrices (Figure 15). Cette augmentation de la clairance non rénale pourrait s'expliquer par une perte du linézolide dans les exsudats durant les 48 premières heures et par l'hypermétabolisme pendant la seconde phase. La dose conseillée serait de 600 mg trois fois par jour (Lovering et al., 2009).

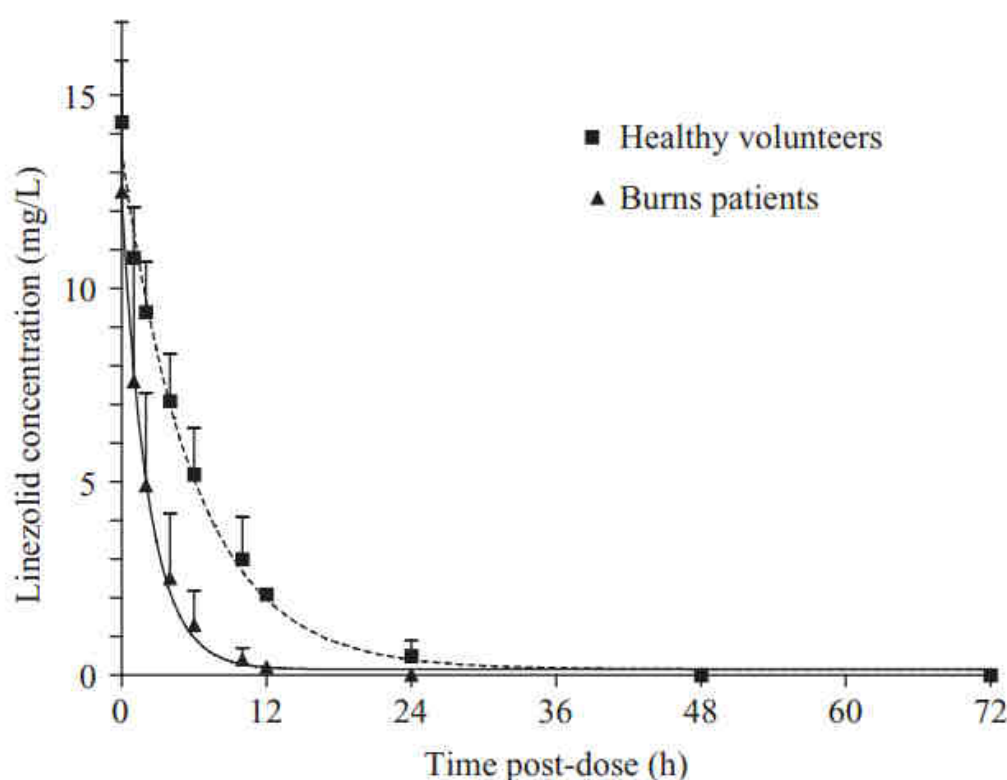


Figure 15 : Pharmacocinétique du linézolide chez le patient brûlé. Une diminution de l'AUC est observée avec augmentation de la clairance non rénale

DEUXIÈME PARTIE :

L'ERTAPÉNÈME : MICROBIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE

1-Chimie et relations structure-activité

L'ertapénème appartient aux antibiotiques de la famille des β -lactames et de la classe des carbapénèmes, il est commercialisé en France depuis 2002 et aux Etats-Unis depuis 2001. Le premier antibiotique de cette classe, la thiénamycine a été découvert en 1976, isolé d'un bouillon de culture du champignon : *Streptomyces cattleya* (Kahan et al., 1979). Cette molécule n'a pas été utilisée en thérapeutique en raison de son instabilité chimique (sensibilité à l'hydrolyse). Elle possédait un large spectre : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline, anaérobies (*Bacteroides*) (Tally et al., 1978 ; Weaver et al., 1979). L'imipénème (N-formimidoyl dérivé), analogue de la thiénamycine a été obtenu par hémisynthèse en 1979 (Leanza et al., 1979). Le terme carbapénème désigne une molécule de la famille des β -lactames avec une double liaison entre C2 et C3 et la substitution de l'atome de soufre en position 4 par un atome de carbone. En raison d'un faible rendement, les carbapénèmes ne sont pas obtenus par fermentation mais par synthèse totale. L'acétoxyazétidinone sert de point de départ à la synthèse industrielle (Andrew H, 1996). De nouvelles molécules ont été synthétisées ensuite : panipénème, ertapénème, doripénème. Des pharmacomodulations conduisent aujourd'hui à de nouveaux carbapénèmes actifs sur les staphylocoques méti-R et sur *P. aeruginosa*. Ces molécules sont en cours d'évaluation clinique.

La méthylation en position 1- β protège le composé vis-à-vis de l'hydrolyse par la dehydropeptidase rénale I (DHP-1), enzyme située sur la bordure en brosse des tubules rénaux proximaux (Nitanai et al., 2002). L'imipénème, non méthylé en 4 est inactivé à 60 % par cette enzyme (formation de composés néphrotoxiques) et nécessite la co-administration d'un inhibiteur de la DHP-1, la cilastatine pour éviter cette dégradation (Kahan et al., 1983). La

présence d'un cycle pyrrolidine en position 2 (méropénème, doripénème, ertapénème) élargit le spectre antibactérien. L'ertapénème comporte en position 3 un groupement benzoate qui modifie la charge de la molécule, entraîne une forte liaison aux protéines plasmatiques, augmente la demi-vie d'élimination et donc autorise une administration par jour au lieu de trois pour l'imipénème. Le groupement hydroxyéthyl en position 6 et la configuration *trans* des carbones 5 et 6 confèrent à la molécule une stabilité vis-à-vis des β -lactamases à spectre étendu (Figure 16 et Tableau 2).

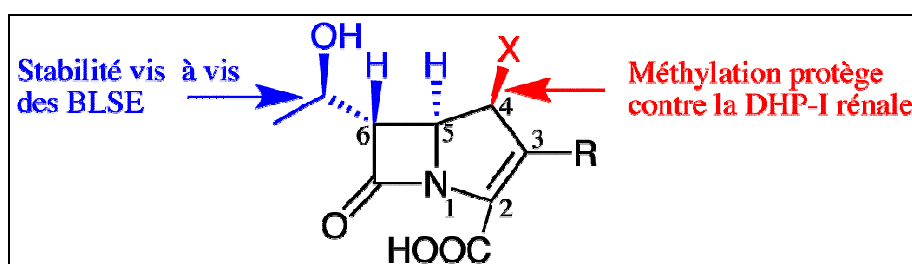


Figure 16 : Relation structure activité des carbapénèmes

Nom	X	R
Imipénème	H	
Ertapénème	CH ₃	
Méropénème	CH ₃	
Doripénème	CH ₃	

Tableau 2 : Structure des carbapénèmes commercialisés en France

2-Mécanisme d'action antibiotique

Les antibiotiques de la famille des β -lactames agissent en inhibant la synthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne, conduisant à une autolyse de la bactérie.

2.1 La paroi bactérienne

La paroi des bactéries a plusieurs fonctions : protection de la cellule, maintien de la pression osmotique. Elle confère sa forme à la bactérie. Elle permet aussi la régulation de l'entrée et de la sortie de molécules (porines). Elle constitue également un support antigénique et un site de fixation d'adhésines et de facteurs de virulence. Elle détermine la coloration de Gram. La paroi des bactéries à Gram positif est constituée d'une couche épaisse et polymérisée de peptidoglycane associé à des acides téichoïques et lipotéichoïques, des polysaccharides et des protéines. La paroi des bactéries à Gram négatif ne comporte qu'une fine couche de peptidoglycane, mais une structure supplémentaire est présente : la membrane externe sur laquelle sont fixés le lipopolysaccharide (LPS) et les porines (Figure 17).

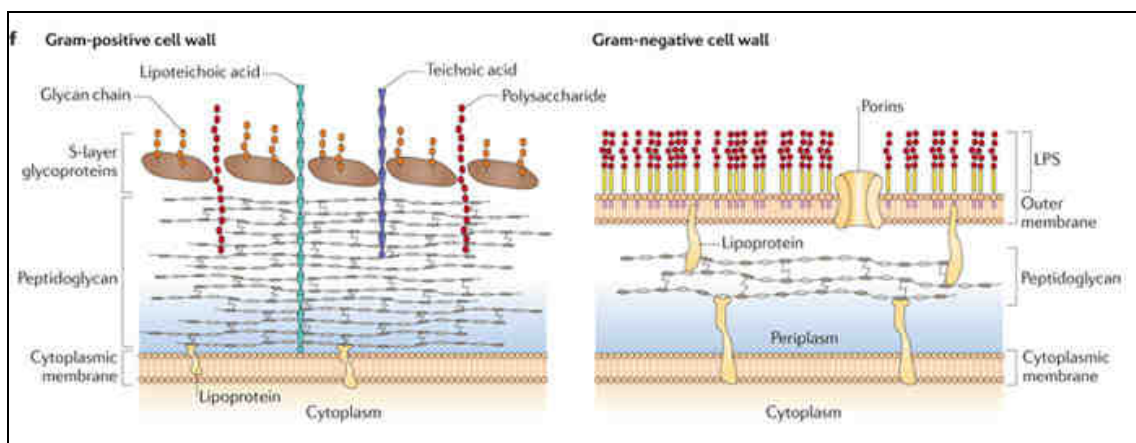


Figure 17 : Structure de la paroi bactérienne (Albers et Meyer, 2011)

2.2 Le peptidoglycane

Véritable réseau tridimensionnel, le peptidoglycane est constitué de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique reliés par des chaînes peptidiques. La synthèse du peptidoglycane est initiée dans le cytoplasme par six enzymes de la famille Mur (Mur A à Mur F) à partir du précurseur uridine diphosphate N-acétylglucosamine. Le produit formé est l'uridine diphosphate N-acétylmuramique (UDP-MurNAc) avec intégration d'une chaîne pentapeptidique. La chaîne d'acides aminés se termine par le motif D-alanine-D-alanine, cible des glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Les entérocoques résistants à la vancomycine se terminent par le motif D-alanine-D-lactate expliquant la résistance acquise. L'UDP-MurNAc-pentapeptide s'associe à la membrane grâce à la protéine *MraY* pour donner le composé Lipid I qui intègre ensuite une N-acétylglucosamine pour donner le composé Lipid II. Ce composé traverse la membrane cellulaire grâce à une flippase membranaire. Au niveau pariétal, les enzymes cibles des β -lactames, les PLP (protéines liant les pénicillines) interviennent. Ces enzymes possèdent des activités glycosyltransférases (assemblage des résidus MurNAc et GlcNAc), transpeptidases (formation de liaisons interpeptidiques par reconnaissance du motif D-Ala-D-Ala) et carboxypeptidases (dissociation de la liaison D-Ala-D-Ala). Les tétrapeptides sont stabilisés par des ponts interpeptidiques pour donner la structure tridimensionnelle (pentaglycine chez *S. aureus*) (Figure 18). Des autolysines assurent la dégradation de cette structure en perpétuel renouvellement (Bugg et al., 2011).

d'expliquer l'effet bactéricide des β -lactamines, l'activation des muréines hydrolases nécessaires au remaniement du peptidoglycane induit la lyse de la bactérie. Certaines PLP additionnelles peuvent induire une résistance aux β -lactamines (la PLP2a est le support de la résistance à la méthicilline chez *S.aureus*). La fixation de l'antibiotique sur le site actif de l'enzyme (carboxypeptidases et transpeptidases) comportant une sérine entraîne l'ouverture du cycle β -lactame et la formation d'un complexe enzyme- β -lactame inhibant la synthèse du peptidoglycane.

Les diverses β -lactamines manifestent des différences en terme d'activité en fonction des critères suivants :

- Pénétration à travers la membrane externe (porines) et le peptidoglycane
- Traversée de l'espace périplasmique (inactivation possible par les β -lactamases et les pompes à efflux)
- Affinité suffisante pour les PLP membranaires
- Activation du système autolytique

L'ertapénème se lie avec une haute affinité aux PLP 1a, 2, 3, 4 et 5 et préférentiellement aux PLP 2 et 3 chez des souches de *E.coli* et *K.pneumoniae* productrices de BLSE. Vis à vis de la PLP 2, l'ertapénème possède une affinité identique à celle de l'imipénème tandis que vis à vis de la PLP 3 il possède une affinité identique à celle de la ceftriaxone et 60 fois plus importante que celle de l'imipénème. L'inhibition de la PLP 2 confère à la bactérie une forme ovoïde tandis que l'inhibition de la PLP 3 donne une forme filamenteuse.

3-Spectre d'activité

Les carbapénèmes possèdent le spectre d'activité le plus large des β -lactamines. Les CMI sont indiquées dans le tableau 3.

3.1 Bacilles à Gram négatif

L'ertapénème comme les autres antibiotiques de la famille des carbapénèmes est actif sur les entérobactéries y compris les souches productrices de BLSE ou hyperproductrices de la céphalosporinase AmpC. Les CMI obtenues avec l'ertapénème sont généralement plus basses qu'avec l'imipénème. Les entérobactéries productrices de BLSE ont des CMI plus élevées que les autres souches (Livermore et al., 2001). Les souches d'*E.coli* hyperproductrices de la céphalosporinase AmpC ont des CMI trois fois plus élevées que les souches sauvages. *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* (production d'une métallo enzyme) *Aeromonas spp.* sont naturellement résistants à l'ertapénème. Contrairement à l'imipénème, l'ertapénème est peu actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, bactéries fréquemment isolées dans les services de brûlés et de réanimation (CMI comprises entre 16 et 64 mg/L). L'ertapénème est actif sur les souches de *H. influenzae* et *M. catarrhalis* produisant ou non une β -lactamase.

3.2 Cocci à Gram positif

Les streptocoques et pneumocoques sont sensibles à l'ertapénème avec des CMI comprises entre 0,03 et 0,5 mg/L. Les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'ertapénème par ajout d'une PLP : la PLP 2a pour laquelle l'ertapénème a une faible affinité. Les entérocoques sont également résistants à cet antibiotique avec des CMI comprises entre 16 et 64 mg/L équivalentes à celles obtenues avec la ceftriaxone. La

résistance à l'ertapénème chez *E.faecium* s'explique par une affinité faible de l'antibiotique pour la PLP 5.

3.3 Bacilles à Gram positif

Les bacilles à Gram positif comme *Corynebacterium jeikeium* ou *Lactobacillus spp.* sont résistants à l'ertapénème.

3.4 Anaérobies

Les bactéries anaérobies isolées d'infections abdominales sont généralement sensibles à l'ertapénème. Pour *Bacteroides* du groupe *fragilis*, les CMI₉₀ sont comprises entre 1 et 4 mg/L. Les bactéries du genre *Lactobacillus spp.* (CMI comprises entre 16 et 32 mg/L) et *Bacteroides wadsworthia* sont résistantes (Goldstein et al., 2000 ; Wexler et al., 2000).

De plus, l'ertapénème n'est pas actif sur les bactéries intracellulaires : *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Rickettsia sp.* et *Legionella sp.*

Bactérie	Nombre de souches testées	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)	Intervalle de CMI	Références
Entérobactéries					
<i>E. coli</i>	248	0,008	0,03	0,006-1	(Livermore et al., 2001)
<i>E. cloacae</i>	118	0,06	1	<0,008-4	
<i>E. aerogenes</i>	113	0,06	1	<0,008->16	
<i>Citrobacter spp</i>	112	0,008	0,06	0,006-0,5	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	110	0,008	0,03	<0,008-0,12	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	243	0,008	0,06	<0,008-0,12	
<i>Proteus mirabilis</i>	115	0,015	0,06	<0,008-1	
<i>Serratia marcescens</i>	115	0,008	0,016	<0,008-0,25	
Bacilles à gram négatif non fermentaires					
<i>P. aeruginosa</i>	130	4	16	<0,008-16	(Livermore et al., 2001)
<i>Burkholderia cepacia</i>	5	2		0,5-16	(Odenholt, 2001)
<i>Acinetobacter spp.</i>	109	4	8	<0,008-16	

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	>16	>16	4-16	
Cocci à Gram négatif					
<i>Neisseria meningitidis</i>	26	0,008	0,008	0,008	(Livermore et al., 2001)
Cocci à Gram positif					
<i>S. aureus sensible à la méthicilline</i>	241	0,12	0,25	<0,008->16	(Livermore et al., 2001)
<i>S. aureus résistant à la méthicilline</i>	10	2	16	0,5-16	(Kohler et al., 1999)
<i>S. epidermidis</i>	25	0.12	1	0,12-4	
<i>E. faecalis</i>	30	8	> 16	8 -16	
<i>E. faecium</i>	20	> 16	> 16	4 – 16	
<i>S. pyogenes</i>	92	0,008	0,06	<0,008-0,25	(Livermore et al., 2001)
<i>S. pneumoniae</i>	234	0,008	0,5	<0.008-4	
Bacilles à Gram Positif					
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	0,5	0,5	0,25-1	(Kohler et al., 1999)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	10	1	8	0,12-16	
Anaérobies					
<i>B. fragilis</i> (groupe)	81	0,25	2	<0,008 – 16	(Livermore et al., 2001)
<i>Clostridium spp.</i>	25	0,12	2	<0,008 – 16	

Tableau 3 : CMI de l'ertapénème vis à vis des principales bactéries

4-Activité bactéricide *in vitro*

L'ertapénème possède une activité bactéricide temps-dépendante comme les autres β -lactamines. Chez des souches d'*Enterobacter cloacae*, une diminution de $3\log_{10}$ est observée après 2 heures à des concentrations deux fois supérieures à la CMI. Cet effet n'est pas concentration dépendant jusqu'à 32 fois la CMI. Cependant, pour des souches de *S.aureus* sensibles à la méthicilline, un effet paradoxal est observé : la bactéricidie est plus efficace pour une concentration égale à 2 fois la CMI que pour une concentration égale à 32 fois la CMI. Pour les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline, la bactéricidie est concentration-dépendante (diminution de $4\log_{10}$ après 12 h à 32 fois la CMI et diminution de $0,5\log_{10}$ à 2 fois la CMI) mais 24 h après une croissance est de nouveau observée, phénomène déjà rapporté avec l'imipénème (Odenholt et al., 1998). L'effet post-antibiotique de l'ertapénème (persistance de l'action pour des concentrations inférieures à la CMI) a été testé vis-à-vis des bactéries suivantes : *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* et *E. cloacae*. Un court effet post-antibiotique de 1,4 à 2,6 h est présent chez les bactéries à Gram positif et est absent chez les bactéries à Gram négatif, résultats identiques à ceux obtenus avec l'imipénème. Une synergie entre l'ertapénème et la vancomycine a été mise en évidence dans un modèle de méningite chez le lapin avec de faibles doses de chacun des deux antibiotiques (Fang, 2000).

5-Mécanismes de résistance à l'ertapénème

Ces mécanismes biochimiques de résistance, souvent associés, peuvent être regroupés en trois entités :

- Diminution de la perméabilité (modification de la structure des porines) ou efflux actif (diminution de la concentration intracellulaire en antibiotique)
- Modification de la cible des antibiotiques (exemple : protéines liant les pénicillines (PLP), c'est le principal mécanisme de résistance à l'ertapénème chez les cocci à Gram positif)
- Production d'enzyme inactivant l'antibiotique (β -lactamase)

5.1 Résistance par production de β -lactamases

Les β -lactamases sont des enzymes qui inactivent les β -lactamines par ouverture du cycle beta-lactame par un mécanisme d'hydrolyse (Figure 19).

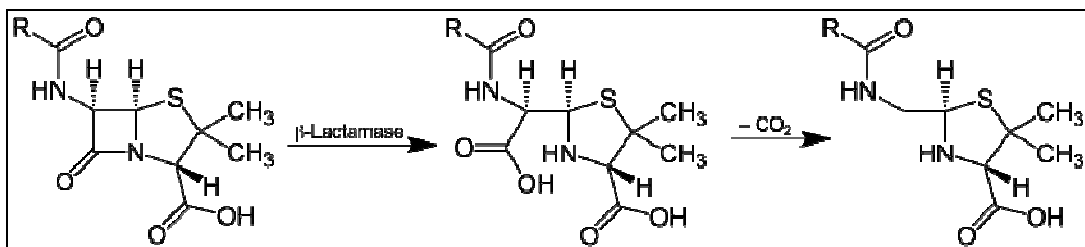


Figure 19 : Ouverture du cycle β -lactame par une β -lactamase (hydrolyse)

Chez les entérobactéries, il existe deux mécanismes de résistance impliquant des β -lactamases. Le premier mécanisme associe la production d'une céphalosporinase (plasmidique ou chromosomique) à une diminution quantitative de l'expression des porines (protéines transmembranaires) ; l'ertapénème est le carbapénème le plus facilement hydrolysé par certaines BLSE (exemple : CTX-M15) quand un mécanisme d'efflux ou d'imperméabilité est associé. Une même souche peut acquérir une résistance à l'ertapénème *in vivo* par perte d'une porine. Ceci a été montré chez un malade atteint d'une pneumopathie nosocomiale à *K.pneumoniae* (Elliott et al., 2006). Le second mécanisme est lié à l'expression de β -lactamases possédant une forte activité catalytique vis-à-vis des carbapénèmes

(carbapénémases). Dans ce dernier cas, aucune molécule de la famille des β -lactamines ne peut être utilisée par le clinicien.

Les souches d'entérobactéries, de *P.aeruginosa* et *A.baumannii* possèdent un phénotype de résistance qui limite les moyens thérapeutiques. La tigécycline s'avère efficace sur les souches productrices de carbapénémases. Même en cas de faible niveau de résistance, une résistance acquise aux carbapénèmes est possible sous traitement. L'avibactam (NXL-104), nouvel inhibiteur de β -lactamase serait efficace en association avec une céphalosporine dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases comme OXA-48 (Aktas et al., 2012).

5.2 Résistance acquise par modification de structure de porines

Les porines permettent l'entrée de molécules de poids moléculaire < 1500 Daltons dans l'espace périplasmique de la bactérie. Une substitution d'acides aminés, ou une diminution de l'expression protéique conduit à une concentration périplasmique d'antibiotique plus faible. L'ertapénème possède une charge nette négative et deux groupements carboxyliques capables de former des liaisons hydrogènes avec les résidus basiques des acides aminés de la porine. Ce phénomène est rapporté chez *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.aerogenes*, *E.cloacae* et *P.aeruginosa*. La porine OprD permettant le transport des acides aminés basiques est impliquée dans la résistance aux carbapénèmes chez *P.aeruginosa*. Chez *E.cloacae*, les porines OmpC et OmpF sont impliquées dans la résistance à l'ertapénème, tandis que chez *Klebsiella spp.* ce sont les porines OmpK35 et OmpK36 (Doumith et al., 2009).

5.3 Résistance acquise par efflux actif

Chez *P.aeruginosa*, *E.aerogenes* et *A.baumannii*, un efflux actif peut être responsable de résistance aux carbapénèmes. Les protéines OprM et OprJ sont le plus souvent en cause. La résistance est due à des mutations dans les régions régulatrices de la transcription (Papp-Wallace et al., 2012) (Figure 20).

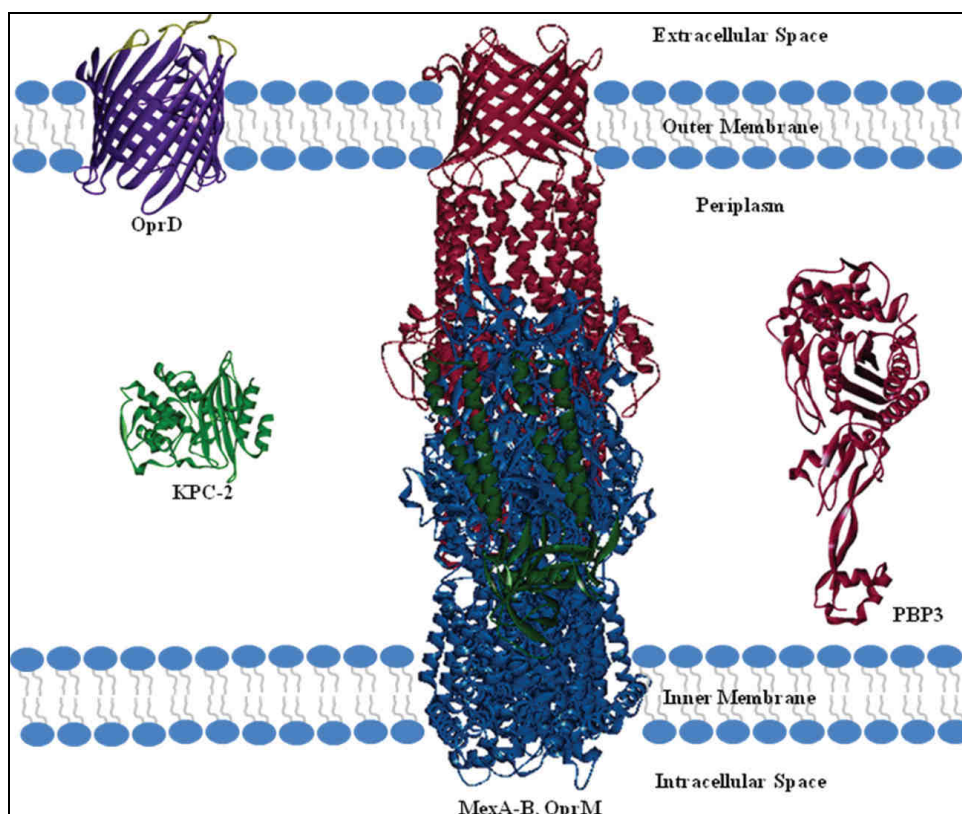


Figure 20 : Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *P.aeruginosa* (Papp-Wallace et al., 2012)

- 1) Production d'une carbapénémase KPC-2
- 2) Efflux actif par le complexe MexA-B, OprM
- 3) Diminution de la perméabilité par la porine OprD

6-Pharmacodynamie

Pour un même schéma posologique utilisé, la variation des concentrations sériques de l'antibiotique entraîne une variation des concentrations tissulaires, des concentrations au site infectieux et donc une modification de l'effet bactéricide. Les variabilités interindividuelles des clairances et des volumes de distribution sont importantes pour un même antibiotique. Une concentration tissulaire trop faible est susceptible d'entraîner l'émergence de résistances. Seule la forme libre de l'antibiotique est active.

Les carbapénèmes, comme les autres β -lactamines sont des antibiotiques temps-dépendant. Le paramètre prédictif de l'efficacité est le temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique sous sa forme libre est supérieure à la CMI ($T > CMI$) (Craig, 1998). La valeur de $T > CMI$ recommandée pour les β -lactamines est de 30 à 50 % (Figure 21). La pharmacodynamie de l'ertapénème a été étudiée avec un modèle de souris neutropénique. La première étude a été réalisée avec sept souches de *S.pneumoniae* : le $T > CMI$ de la forme libre est de 24 % (compris entre 14 et 35 %), avec une fixation protéique de 94 % (Fang, 2000). La deuxième étude concerne des souches de bacilles à gram négatif (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa*) et de *S.aureus* (sensibles et résistants à la méthicilline) : le $T > CMI$ de la forme libre est de 32 % (compris entre 20 et 39 %). Chez des souris inoculées par voie intra-péritonéale, l'ertapénème possède une efficacité similaire à l'imipénème vis-à-vis des bactéries suivantes : *E.coli*, *K.pneumoniae*, *M.morgannii*, *P.mirabilis*, *S.marcescens* et *S.pneumoniae* sensible à la pénicilline (Gill et al., 1998). En comparaison, des doses d'ertapénème sont plus importantes pour *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *S.aureus* et *S.pneumoniae*

résistant à la pénicilline. L'ertapénème est rapidement bactéricide avec un rapport CMB/CMI=2.

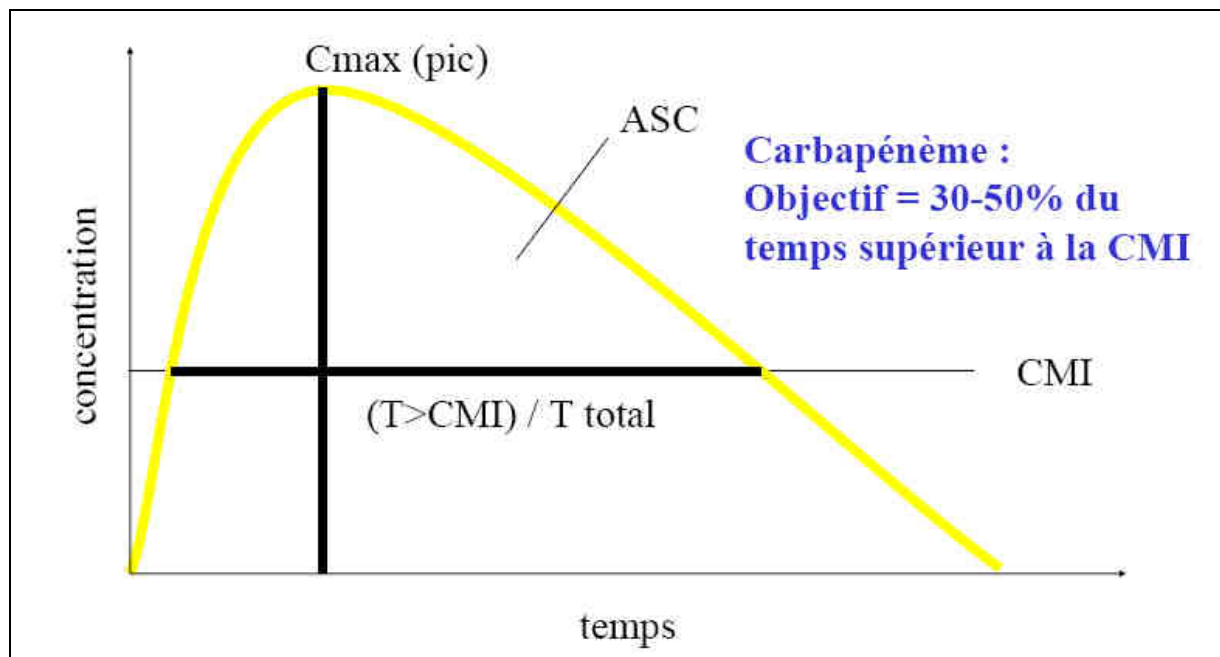


Figure 21 : Profil pharmacocinétique/pharmacodynamique des carbapénèmes

L'ertapénème a un profil PK/PD moins intéressant que les autres carbapénèmes. En effet, pendant 30 % du temps, les concentrations sériques sont inférieures à 1 mg/L ce qui est insuffisant si les CMI sont comprises entre 0,25 et 0,5 mg/L (Nix et al., 2004). L'ertapénème ne présente pas d'effet inoculum (élévation franche de la CMI avec augmentation de la densité bactérienne) à la différence du céfotaxime ou de la piperacilline. L'ertapénème possède donc des propriétés pharmacodynamiques différentes des autres β -lactamines.

7-Pharmacocinétique

7.1 Caractéristiques générales

La dose d'ertapénème administrée est généralement d'1g en bolus par voie intraveineuse (IV) chez l'adulte et de 15 mg/kg chez l'enfant (trois mois à 12 ans). La fixation protéique concentration dépendante est à l'origine d'une cinétique non linéaire quand les concentrations plasmatiques dépassent 150 mg/L. Les différences entre les paramètres pharmacocinétiques entre sujets jeunes et âgés sont minimes et ne nécessitent aucun ajustement de posologie. Les sujets âgés présentent une augmentation de la fraction libre plasmatique (5-11 *versus* 5-8 %), probablement liée à une diminution de l'excrétion rénale (Musson et al., 2004). Chez l'enfant, le volume de distribution est plus élevé que chez l'adulte, la clairance totale est également plus élevée signant une élimination plus rapide (Majumdar et al., 2002).

7.2 Absorption

La voie d'administration de référence est la voie intraveineuse. La voie intramusculaire peut être également utilisée. La biodisponibilité relative est de 92 % après injection IM d'1g d'ertapénème. La concentration maximale obtenue après injection est de 70,6 mg/L, l'aire sous la courbe et la demi-vie d'élimination sont similaires. La concentration résiduelle est de 4 mg/L, elle est donc supérieure aux CMI de la plupart des bactéries impliquées dans les infections hospitalières. Comme pour la voie intraveineuse, aucune accumulation n'est décrite, les aires sous la courbe des concentrations étant identiques à J1 et J8. Les voies IM et IV sont donc interchangeables (Figure 22) (Musson et al., 2003). Une étude évalue l'administration par voie sous-cutanée (1g pendant 30 min) et montre une

biodisponibilité de 99 %, cette voie est une alternative intéressante en cas d'insuffisance vasculaire ou chez des patients hospitalisés en unités de soins palliatifs (Frasca et al., 2012).

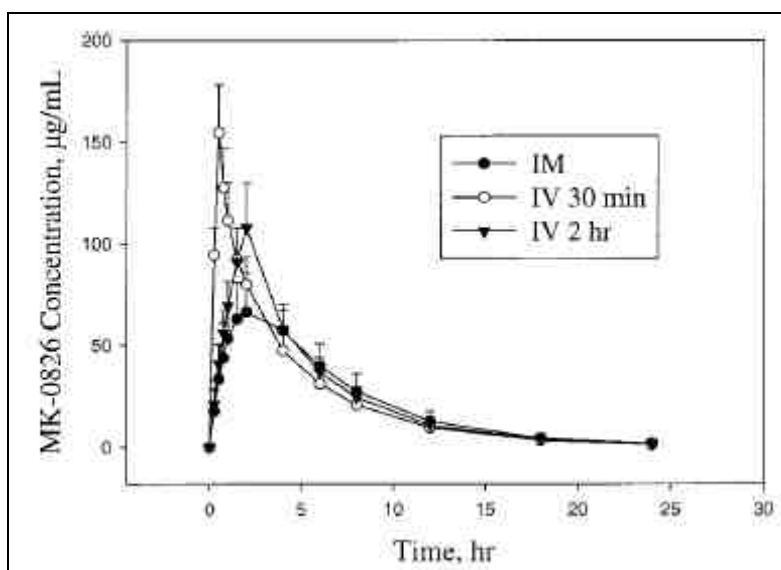


Figure 22 : Concentrations d'ertapénème total obtenues après injection par voie IV et IM (Musson et al., 2003)

7.3 Fixation aux protéines

La fixation aux protéines est de 92 à 95 % pour des concentrations totales respectives d'ertapénème de 50 et 150 mg/L. Pour une concentration de 300 mg/L, celle-ci s'abaisse à 85 %. La fraction liée aux protéines en équilibre avec la forme libre constitue un réservoir plasmatique d'antibiotique permettant son extraction vers les tissus. La conséquence majeure de la fixation protéique est l'allongement de la demi-vie d'élimination à 4 heures alors que pour les autres carbapénèmes, elle est d'1 heure. Ceci autorise une administration d'antibiotique par jour (Majumdar et al., 2002).

7.4 Distribution

Les études de diffusion de l'ertapénème à travers l'épiderme montrent sa capacité de diffusion vers les liquides interstitiels. Le volume de distribution est de 8 litres chez l'adulte. Dans le liquide phlycténulaire, le ratio des aires sous la courbe liquide phlycténulaire/sérum est de 0,61. La pénétration dans le liquide cébrospinal chez le lapin est de 2,4 % en

l'absence de méningite et de 7,1 % en cas de méningite (Cottagnoud et al., 2003). De plus, l'ertapénème est détectable dans le lait pendant 5 jours (résumé des caractéristiques du produit).

7.5 Métabolisme et élimination

L'ertapénème est éliminé par voie rénale principalement par filtration glomérulaire, mais également par sécrétion tubulaire (la clairance rénale de la forme libre diminue en présence de probénicide qui inhibe la sécrétion tubulaire des β -lactamines). Après administration d'1g d'ertapénème, 80 % de la dose est éliminée par voie rénale dont 40 % sous forme inchangée. Le métabolite inactif majeur, est formé par la DHP-1, au niveau des cellules tubulaires proximales rénales, qui ouvre le cycle β -lactame par hydrolyse. Moins de 10 % de la dose est éliminée dans les selles. La clairance totale est de 28,4 mL/min. La clairance rénale est égale à 0,8 fois la clairance totale (Nix et al., 2004).

7.6 Insuffisance rénale

Plusieurs études pharmacocinétiques ont été conduites chez les insuffisants rénaux. L'aire sous la courbe est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (Clairance de la créatinine < 30 mL/min), il est recommandé de diminuer la posologie d'1g par jour à 500 mg/j. Quand l'ertapénème est administré avant une séance d'hémodialyse de 4 heures, 30 % de la dose d'1 g est éliminée dans le dialysat. Une dose additionnelle de 150 mg est ainsi recommandée immédiatement après la dialyse (Burkhardt et al., 2009). Chez les patients dont l'insuffisance rénale est traitée par dialyse péritonéale, la dose recommandée est de 500 mg/j avec un T>CMI de 40 % (Cardone et al., 2012)

7.7 Enfants

La pharmacocinétique de l'ertapénème a été étudiée chez l'enfant de 3 mois à 17 ans sur une cohorte de 84 patients. Le volume de distribution et la clairance totale sont plus élevés que chez l'adulte. La dose d'ertapénème recommandée est de 20 à 40 mg/kg chez l'enfant de plus de 12 ans et de 15 mg/kg toutes les 12 heures chez l'enfant de moins de 12 ans (Abdel-Rahman et al., 2010).

7.8 Sujets âgés

Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez le sujet âgé ; en effet, l'aire sous la courbe augmente de 39 % par diminution de l'excrétion rénale de l'ertapénème. La fraction libre est également plus importante chez le sujet âgé (Musson et al., 2004).

7.9 Patients obèses

Une étude réalisée chez 30 sujets obèses montre que la clairance totale et le volume de distribution augmentent avec l'indice de masse corporelle (IMC) (Chen et al., 2006). Chez les patients ayant un IMC > 40 kg/m², le volume de distribution augmente de 40 %. L'élimination rénale est plus importante chez les obèses en raison de l'augmentation de la clairance de la créatinine. La dose conventionnelle d'1g par jour est donc insuffisante pour avoir un effet bactériostatique (T>CMI = 20 %) ou bactéricide (T>CMI = 40 %) vis-à-vis des CMI de 0,25 à 0,5 mg/L.

8-Efficacité clinique

L'efficacité clinique de l'ertapénème a été démontrée dans les études de phase II et III. Dans les infections de la peau et des tissus mous, dans plusieurs études (An et al., 2009), l'efficacité de l'ertapénème est équivalente à celle de l'association pipéracilline-tazobactam. Les taux de guérison clinique varient de 82 à 93 %. Dans le traitement des infections urinaires

compliquées, l'efficacité de l'ertapénème est équivalente à celle de la ceftriaxone avec des taux de guérison microbiologique de 85 à 93 % (Tomera et al., 2002). D'autres études montrent également dans le traitement des pneumopathies communautaires que l'efficacité de l'ertapénème est comparable à celle de la ceftriaxone (Ortiz-Ruiz et al., 2004). L'efficacité de l'ertapénème dans les bactériémies à Entérobactéries productrices de β -lactamases est comparable aux carbapénèmes du groupe 2 (méropénème, doripénème, imipénème) (Collins et al., 2012). En prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie colo-rectale, l'ertapénème a montré sa supériorité par rapport au céfotétan (Itani et al., 2006).

9-Indications de l'ertapénème

L'ertapénème se présente sous la forme d'une poudre qui doit être diluée extemporanément. Le flacon est reconstitué dans 10 mL d'eau pour préparation injectable. Le contenu du flacon est ensuite transféré dans une poche d'eau physiologique de 50 mL, la perfusion doit être réalisée en 30 minutes. Le pH de la solution obtenue est d'environ 7,5. Les solutions diluées sont physiquement et chimiquement stables (20 mg/mL) pendant 6 heures à température ambiante ou pendant 24 h au réfrigérateur. La posologie utilisée est de 1 g/j chez l'adulte et de 15 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant de 3 mois à 12 ans. Chez le nourrisson de moins de 3 mois, l'ertapénème est déconseillé.

L'ertapénème a obtenu en 2002 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications suivantes, son intérêt majeur étant le traitement des infections documentées à BLSE :

- Infections intra-abdominales
- Pneumonies
- Infections gynécologiques
- Infections des tissus mous (exemple : infection du pied diabétique)

Par ailleurs, l'ertapénème est indiqué en prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie colorectale. Aux Etats-Unis, l'ertapénème est indiqué dans les infections urinaires compliquées (pyélonéphrites).

10-Contre-indications

L'ertapénème est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients, en cas d'hypersensibilité sévère connue aux β -lactamines.

11-Effets secondaires

La tolérance de l'ertapénème est comparable à celle des autres β -lactamines. Les effets secondaires rapportés avec l'usage de l'ertapénème sont rares : diarrhée (5,5 %), nausées (3,1 %), maux de tête (2,2 %), phlébites (1,3 %) élévation transitoire des enzymes hépatiques particulièrement de l'ALAT (5 à 6 %). Ces effets indésirables sont le plus souvent modérés. La neutropénie rapportée avec β -lactames est rare, mais impose la réalisation régulière d'une numération formule sanguine. La prévalence de la colite pseudo-membraneuse à *C.difficile* est de 0,3 % (Burkhardt et al., 2007).

12-Interactions médicamenteuses

Les études *in vitro* réalisées avec des microsomes hépatiques montrent l'absence d'interactions avec les isoenzymes du cytochrome P450 : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Une diminution des concentrations plasmatique d'acide valproïque est observée lors d'administration concomitante avec l'ertapénème, une inefficacité du traitement anti-épileptique est possible (Figure 23). Vingt et un cas d'interactions valproate-ertapénème ont été signalés. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette interaction également rapportée

avec l'imipénème et le méropénème : inhibition de l'absorption intestinale du valproate par l'ertapénème, augmentation de sa capture par les hématies, augmentation de la production d'acide valproïque-glucuronide, inhibition de l'hydrolyse hépatique de l'acide valproïque-glucuronide et augmentation de la clairance de l'acide valproïque-glucuronide. Dans ce cas, l'ertapénème peut être remplacé par la tigécycline ou l'acide valproïque est remplacé par un autre anti-épileptique (Bates et al., 2010).

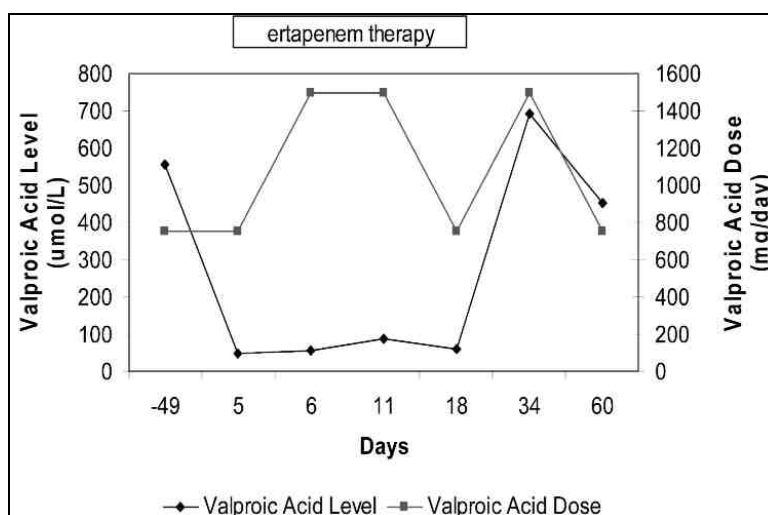


Figure 23 : Interaction pharmacocinétique entre l'ertapénème et l'acide valproïque (Bates et al., 2010)

TROISIEME PARTIE :

**ETUDE PHARMACOCINETIQUE
DE L'ERTAPENEME CHEZ LE
BRULE**

1-Matériel et méthodes

1.1 Etude clinique

L'objectif de ce travail est d'étudier la pharmacocinétique de l'ertapénème utilisé en antibiothérapie probabiliste chez les patients brûlés développant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM).

Les patients inclus sont hospitalisés dans le service des brûlés du CHU de Nantes.

C'est une étude monocentrique de médicament de phase IV ouverte et prospective approuvée par le comité d'éthique clinique du CHU de Nantes. L'ertapénème fait partie des molécules proposées par l'American Thoracic Society dans le traitement probabiliste des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique survenant moins de 7 jours après le début de la ventilation mécanique. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont des infections nosocomiales responsables d'une surmortalité en réanimation. Le diagnostic bactériologique de PAVM est nécessaire pour adapter l'antibiothérapie et éviter l'émergence de bactéries résistantes. En cas de suspicion de PAVM, trois techniques de prélèvement sont utilisées : brosse de Wimberley avec fibroscopie, LBA et cathéter protégé bronchique. L'exposition à une antibiothérapie préalable est un facteur de risque de développement de PAVM. Une antibiothérapie initiale et probabiliste permet de diminuer la mortalité liée à ces infections et de diminuer la durée d'hospitalisation. Les bactéries le plus souvent isolées lors de PAVM sont *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Mis à part *P.aeruginosa*, les autres bactéries identifiées sont sensibles à l'ertapénème. La nécessité d'avoir une concentration supérieure à la CMI pendant 40 % du temps pourrait nécessiter un

ajustement de la posologie chez le brûlé. De plus, une grande variabilité interindividuelle des pharmacocinétiques est observée chez le brûlé.

1.2 Population étudiée

La population est constituée de patients hospitalisés dans l'unité de soins intensifs du service des brûlés du CHU de Nantes, brûlés sur une surface de 20 à 60 % de la surface corporelle totale, intubés ou trachéotomisés et développant une PAVM moins de 8 jours après leur entrée dans le service. 8 patients ont été inclus dans l'étude.

1.3 Objectifs

L'objectif principal est d'étudier les paramètres pharmacocinétiques courants (clairance, volume de distribution, demi-vie d'élimination) dans une population de patients brûlés.

L'objectif secondaire est de vérifier que l'ertapénème est utilisable en antibiothérapie probabiliste chez les patients brûlés présentant une PAVM précoce, de vérifier que la dose de 1 g/j d'ertapénème est adaptée chez le brûlé ($T > CMI$ supérieure à 40 %), de vérifier que les concentrations sériques restent supérieures aux CMI des germes isolés.

1.4 Déroulement de l'étude

Le bilan clinico-biologique initial permet d'affirmer la PAVM : hyperleucocytose $> 12000/mm^3$, fièvre $> 38,5^\circ C$, confirmation bactériologique avec un prélèvement bronchique distal protégé ou un lavage broncho-alvéolaire. Ce bilan est complété par le bilan biologique classique des patients hospitalisés dans le service intubés et ventilés : bilan gazeux, ionogramme, urée, créatinine sanguine et urinaire, numération sanguine.

Dès le prélèvement bactériologique réalisé, une antibiothérapie probabiliste est prescrite. L'ertapénème est administré à la posologie de 1 g/jour en une administration intraveineuse unique. Cette antibiothérapie probabiliste est poursuivie jusqu'à l'obtention de résultats bactériologiques avec antibiogramme ; elle est ensuite remplacée par une antibiothérapie adaptée en respectant le principe de la désescalade thérapeutique.

1.5 Critères d'inclusion

- Patients de 18 à 70 ans
- Brûlés sur 20 à 60 % de leur surface corporelle
- Hospitalisés dans l'unité de soins intensifs des brûlés adultes du CHU de Nantes depuis moins de 8 jours
- Ayant une suspicion de PAVM
- Avec un consentement éclairé et écrit

1.6 Critères de non-inclusion

- Les patients ayant reçu une antibiothérapie par voie générale dans le mois précédant leur hospitalisation, sauf ceux ayant reçu une antibioprophylaxie chirurgicale dont la durée n'a pas excédé 24 h.
- Les patients desquels la famille a refusé de signer le consentement de participation.
- Les patients allergiques aux bêta lactamines
- Les patients ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine $< 80 \text{ mL.mn}^{-1}$
- Les personnes protégées par la loi

1.7 Critères d'arrêt prématuré de la recherche

- Survenue d'effet indésirable grave imputable à l'ertapénème
- Personne ou famille décidant de sortir du protocole

- Déviation majeure au protocole. Seront considérées comme des dérivations majeures l'absence consécutive de 2 prélèvements sanguins d'ertapénème ou un écart de plus de 10 mn par rapport à l'heure prévue sur plus de 3 prélèvements sanguins lors des 24 premières heures de dosages.

1.8 Etude pharmacocinétique

La demi-vie de l'ertapénème est de 3,8 heures chez le volontaire sain. L'étude pharmacocinétique est réalisée une fois l'équilibre atteint soit 24 heures après la première injection d'ertapénème (deuxième injection de l'ertapénème). Les patients reçoivent 1 g d'ertapénème pendant au maximum 3 jours. Des prélèvements sanguins sont réalisés avant la deuxième injection, 5 min après la fin de la perfusion d'1 g d'ertapénème en 30 minutes puis 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h et 24 h après le début de la perfusion. Des prélèvements sont aussi réalisés 24, 48 et 72 h après la dernière injection. Des prélèvements urinaires sont réalisés 24 h après la première injection et 24, 48 et 72 h après la dernière injection afin de déterminer la clairance rénale. La survenue d'effets indésirables graves entraîne l'arrêt du traitement et la sortie du patient du protocole. De même, la survenue de trois PAVM précoces consécutives dues à un germe résistant à l'ertapénème doit entraîner l'arrêt temporaire de l'étude reprise à partir de la 4^{ème} PAVM précoce consécutive due à un germe sensible.

1.9 Méthodes de dosage des carbapénèmes

Le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité du traitement par carbapénèmes est le temps pendant lequel la concentration plasmatique de la forme libre est supérieure à la CMI de la bactérie. Une bactéricidie optimale est obtenue quand ce temps est supérieur ou égal à 40 % de l'intervalle entre deux doses. Dans le traitement par l'ertapénème des infections à BLSE documentées, la posologie courante de 1 g par jour n'est pas optimale chez 22 % des patients (Moczygemba et al., 2004), hypothèse déjà formulée avec l'imipénème chez les patients traités pour des infections à *P.aeruginosa* et *A.baumannii*. Des concentrations plasmatiques élevées de carbapénèmes comme pour les autres β -lactamines peuvent être à l'origine de troubles neurologiques en particulier de convulsions. Un suivi thérapeutique pharmacologique et un ajustement individuel de posologie est donc indispensable à fortiori chez le patient brûlé pour lequel une grande variabilité pharmacocinétique est souvent observée.

1.9.1 Caractéristiques physico-chimiques de l'ertapénème

L'ertapénème est stable en solution aqueuse à pH 5-6. Quand les concentrations d'ertapénème sont supérieures à 100 mg/L, des produits de dimérisation se forment. En solution acide ou basique, il est dégradé par hydrolyse du cycle β -lactame (Figure 24), la réaction de dégradation suivant une cinétique du premier ordre. Plusieurs mécanismes sont proposés : hydrolyse des ions E^{+-} et E^{2-} , dégradation des dianions E^{2-} en milieu basique, dégradation en milieu acide de la molécule E. Par ailleurs, la dégradation est plus prononcée à 37°C. L'ertapénème sous forme libre et liée aux protéines résiste à de nombreux cycles congélation-décongélation.

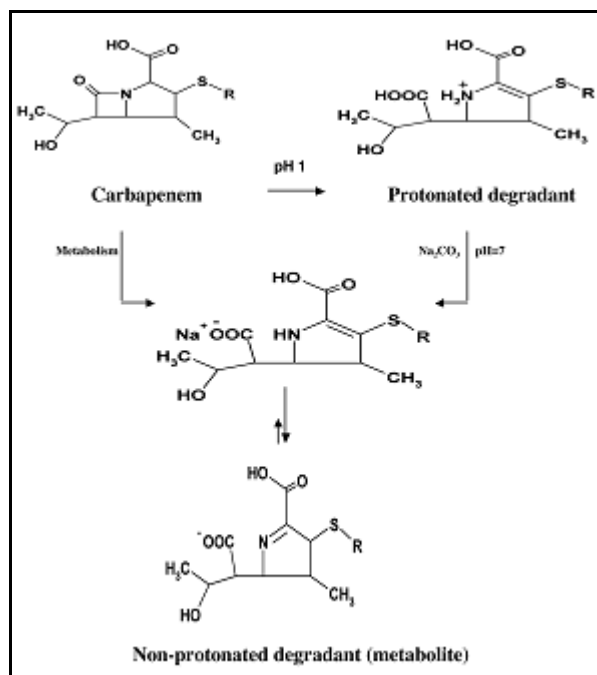


Figure 24 : dégradation de l'ertapénème (Abdel-Moety et al., 2009)

Les solutions d'ertapénème et les échantillons biologiques sont donc dilués à part égale dans un tampon MES (acide 2-[N-morpholino]ethanesulfonique) ou MOPS (acide morpholino propane sulfonique) permettant de stabiliser la molécule. A température ambiante, l'ertapénème est stable environ 24 h dans le plasma non stabilisé par le tampon MES. Quand l'analyse est différée, les échantillons sont placés à -70°C . Cependant, l'ertapénème est plus stable que l'imipénème.

1.9.2 Matrices utilisées

Le dosage de l'ertapénème se réalise sur sérum ou plasma. Il est également possible dans d'autres milieux biologiques comme l'urine, le liquide cébrospinal, le lavage broncho-alvéolaire ou les spots de sang séché (utile en pédiatrie).

1.9.3 Techniques d'extraction

Comme les autres antibiotiques de la famille des β -lactames, l'ertapénème est hydrophile et n'est pas extrait par la majorité des solvants organiques. Les échantillons de sérum ou plasma donc généralement dilués au demi dans le tampon MES et les protéines sont précipitées par le méthanol ou l'acétonitrile. Une extraction liquide-solide (SPE) peut être réalisée (Musson et al., 1998). Parfois, un lavage de la phase aqueuse est réalisé par le dichlorométhane ou le chloroforme. Une préparation en ligne de l'échantillon grâce à un système de commutation de colonnes est également possible, les résultats obtenus étant identiques à ceux effectués avec SPE off-line (Musson et al., 1998). Les spots de sang séché sont repris dans un mélange eau/méthanol (30/70) (la Marca et al., 2012).

1.9.4 Techniques de chromatographie

1.9.4.1 Chromatographie liquide haute performance couplée à la détection UV (HPLC/UV)

Différentes méthodes utilisant la détection UV sont rapportées dans la littérature et sont tout à fait satisfaisantes pour le dosage de l'ertapénème dans le plasma ou le sérum (Musson et al., 1998 ; Mundkowski et al., 2006 ; Soltani et al., 2006). La détection UV se fait à 295 – 300 nm. L'analyse du liquide cébrospinal (LCS) nécessite un volume d'injection plus important (150 μ L) (Kitchen et al., 2004). Des méthodes permettent le dosage simultané d'autres carbapénèmes : imipénème, méropénème même si ces molécules ne sont presque jamais co-administrées (Legrand et al., 2008 ; Dailly et al., 2011). Les phases mobiles sont composées d'un tampon phosphate à pH 6,5 – 7, l'ertapénème étant stable à ces pH, et d'un éluant comme l'acétonitrile ou le méthanol. Pour séparer les différents carbapénèmes, une élution en mode gradient est préférable à un mode isocratique. L'analyse du liquide

cérébrospinal nécessite une phase mobile acide contenant 0,1 % d'acide formique ; le temps de contact entre l'ertapénème et la solution acide est bref mais aucune hydrolyse de la molécule n'est observée. L'étalon interne choisi peut-être l'imipénème ou la ceftazidime, molécules ayant des propriétés physico-chimiques comparables à l'ertapénème. Les détecteurs à barrettes de diodes généralisés sur les chaînes HPLC permettent de vérifier la spécificité du pic élué avec le spectre UV de la molécule étudiée. De nouvelles colonnes de granulométrie plus fine permettent de travailler avec des pressions plus élevées dans des conditions d'UHPLC (chromatographie liquide à ultra haute performance) avec des temps d'analyse plus courts (moins de 10 minutes), des pics plus fins. Les limites de détection sont de 0,05 à 0,25 mg/L et la limite de quantification est de 0,25 mg/L pour le sérum. Dans le LCS, la limite de quantification est de 0,025 mg/L (Kitchen et al., 2004) et dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) elle est de 0,25 mg/L pour un volume injecté de 40 µL et de 0,02 mg/L pour un volume injecté de 10 µL (Mundkowski et al., 2006).

1.9.4.2 Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

Le couplage de la chromatographie liquide à la spectrométrie de masse est une méthode de choix pour l'identification de molécules et leur dosage. Cette technique est particulièrement intéressante pour les prélèvements autres que le sérum ou les urines : LBA, LCS, spots de sang séché, elle nécessite un volume d'injection plus faible (3 µL pour les spots de sang séché) et permet d'avoir des temps d'analyse plus courts (2 min avec couplage UPLC-MS/MS) (Lefevre et al., 2008 ; la Marca et al., 2012). Les méthodes utilisant un couplage LC/MS ont une sensibilité proche de l'HPLC avec détection UV (limite de quantification de 1 mg/L) tandis que les techniques LC/MS-MS sont plus sensibles (limite de quantification de 0,01 mg/L). La phase mobile est généralement composée d'une solution d'acide formique à 0,1 % et d'un éluant comme l'acétonitrile ou le méthanol. L'ionisation se fait le plus souvent en électrospray mode positif, même si une méthode est publiée avec une

ionisation négative (Koal et al., 2006). La détection est réalisée en mode MRM (multiple reaction monitoring), la transition choisie étant $476,2 \rightarrow 432,2$ (fragmentation de la chaîne latérale) (Figure 25). Une technique en LC-MS/MS permet de doser l'ertapénème dans des dialysats collectés à partir du sang ou du muscle (Lefevre et al., 2008).

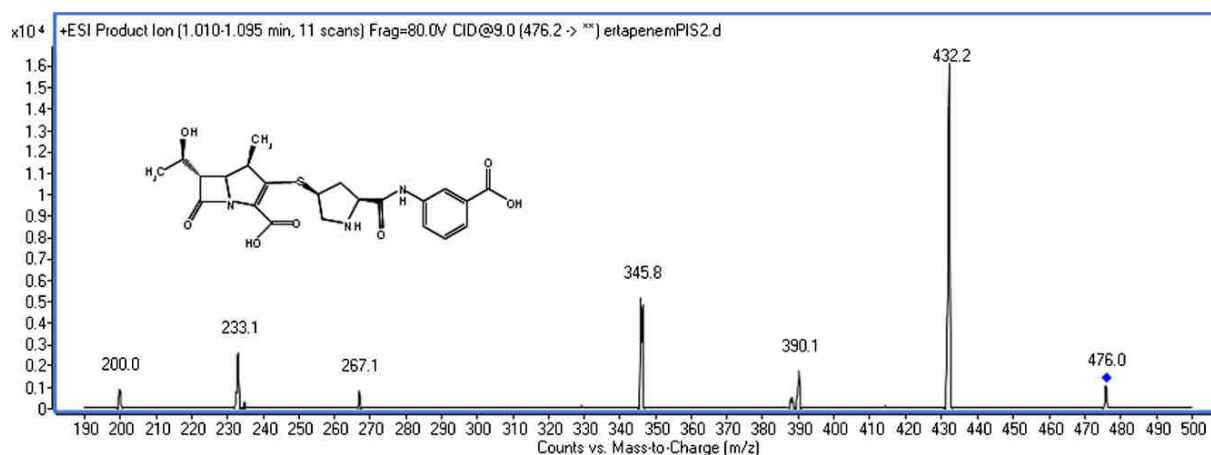


Figure 25 : Ions issus de la fragmentation de l'ion parent $[M-H]^+$ où M est l'ertapénème

1.9.5 Dosage de la forme libre

La séparation des formes libre et liée aux protéines est réalisable par plusieurs techniques. La technique de référence est la dialyse à l'équilibre, longue à mettre en œuvre et supplantée par l'ultrafiltration sur colonne (Musson et al., 2003), le filtrat obtenu est ensuite stabilisé avec le MES. En effet, dans le plasma ultrafiltré, la stabilité de l'ertapénème à température ambiante est de 5 h sans MES et de 24 h avec MES (Figure 26). L'héparine ne modifie pas la liaison de l'ertapénème aux protéines. La gamme est réalisée à partir d'un pool de plasma ultrafiltré.

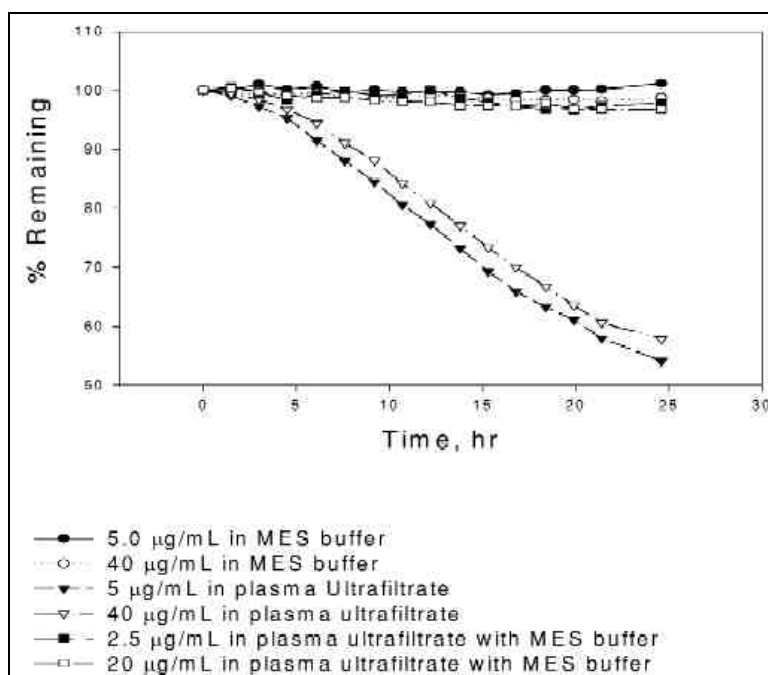


Figure 26 : Stabilité de l'ertapénème dans le MES, dans le plasma ultrafiltré et dans le plasma ultrafiltré stabilisé avec le MES

1.9.6 Description de la technique utilisée

Les prélèvements sanguins et urinaires sont dilués au demi dans le tampon MES (morpholino éthane sulfonate) à pH=6,5 (stabilité de l'ertapénème) et congelés à -70°C . Le dosage est réalisé avec une méthode HPLC avec détection UV. Le système chromatographique (Agilent 1100 series®) comprend une pompe quaternaire, un injecteur et un détecteur à barrette de diodes (Figure 27).



Figure 27 : Chromatographe HPLC Agilent 1100 Series

La colonne utilisée est une colonne Kinetex PentaFluoroPhenyl (PFP) de granulométrie 2,6 μm et de dimensions 100 mm $\times$ 4,6 mm. La granulométrie fine des particules permet de travailler avec des pressions élevées. La phase mobile est composée de tampon phosphate (Na_2HPO_4 , $2\text{H}_2\text{O}$ 0,1 M ajusté à pH = 7) et de méthanol. Le débit de la phase mobile est d'1 mL/min. L'élution se fait en mode gradient. De 0 à 5 min, le pourcentage de méthanol passe de 0 à 30 % et de 5 à 7 min, il redescend de 30 à 0 % pour permettre le rééquilibrage de la colonne. La détection UV se fait à 295 nm. L'étalon interne utilisé est la ceftazidime. La solution mère d'ertapénème contient 1000 mg/L, la solution mère d'étalon interne est une solution de ceftazidime à 100 mg/L. Les solutions filles d'ertapénème 100 et 10 mg/L sont préparées en diluant la solution mère dans le tampon MES. Sept points de gamme (0,5, 2, 5, 10, 25, 50, 100 mg/L) sont préparés par dilution dans le MES pour obtenir un volume final de 100 μL . Les solutions obtenues sont diluées à part égale dans du pool de plasma (volume final de 200 μL). Deux niveaux de contrôle de qualité préparés par surcharge d'un pool de plasma sont effectués à chaque série (30 et 60 mg/L).

1.9.6.1 Préparation de l'échantillon

A 200 μ L de plasma (patients, contrôles, points de gamme), on ajoute 100 μ L d'étalon interne (ceftazidime à 100 mg/L) et 500 μ L d'acétonitrile. Le mélange est vortexé puis centrifugé à 15800 g pendant 5 min, l'acétonitrile est évaporé sous azote à 30°C. Le résidu sec est repris par 200 μ L de tampon MES (pH=6) et 50 μ L sont injectés dans le système de chromatographie.

1.9.6.2 Dosage de l'ertapénème libre

La séparation des formes libres et liées aux protéines se fait par ultrafiltration dans des tubes Centrifree® Centrifugal Filter Device (Millipore, USA) (Figure 28). 1 mL de plasma est transféré dans le tube et centrifugé à 1500 g pendant 15 min. 50 μ L de l'ultrafiltrat sont injectés dans le système de chromatographie. Une gamme est préparée à partir de pool de plasma ultrafiltré surchargé par de l'ertapénème (0 – 100 mg/L).



Figure 28 : Tubes Centrifree utilisés pour séparer la forme libre de la forme liée aux protéines

Le dosage de la forme libre est réalisé dans les mêmes conditions de chromatographie que l'ertapénème total.

1.10 Modélisation pharmacocinétique

Les données ont été modélisées en utilisant le logiciel MicroPharm-K®. Les modèles mono et bi-compartimentaux ont été testés pour l'ertapénème total et libre.

La concentration maximale $C_{\max}$ est obtenue graphiquement. L'aire sous la courbe AUC est calculée en utilisant la méthode des trapèzes entre 0 et 24 h et extrapolée à l'infini.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-24H} + AUC_{24H-\infty}$$

La demi-vie d'élimination est le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques d'ertapénème diminuent de moitié.

Le volume apparent de distribution V_d est le volume fictif dans lequel devrait se répartir l'ertapénème pour être à la même concentration que dans le plasma, il est calculé selon la formule :

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{AUC_{0 \rightarrow \infty} \times \beta}$$

La clairance totale plasmatique est le volume de plasma totalement épuré d'ertapénème par unité de temps est calculée selon la formule suivante :

$$Cl_t = \frac{\text{Dose}}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

La relation entre les paramètres pharmacocinétiques a été évaluée par régression linéaire et multiple. Une différence entre deux paramètres est considérée comme significative pour $p < 0,05$.

2-Résultats et discussion

2.1 Aspects analytiques

La méthode proposée permet de séparer l'ensemble des carbapénèmes (imipénème, doripénème, ertapénème, méropénème) en un temps d'analyse très court (7 min) (Figure 29) à la différence de la méthode utilisée en routine dans notre laboratoire qui ne dose que l'ertapénème.

Une précédente méthode décrit le dosage simultané des carbapénèmes à l'exception du doripénème avec un temps d'analyse de 25 min (Legrand et al., 2008).

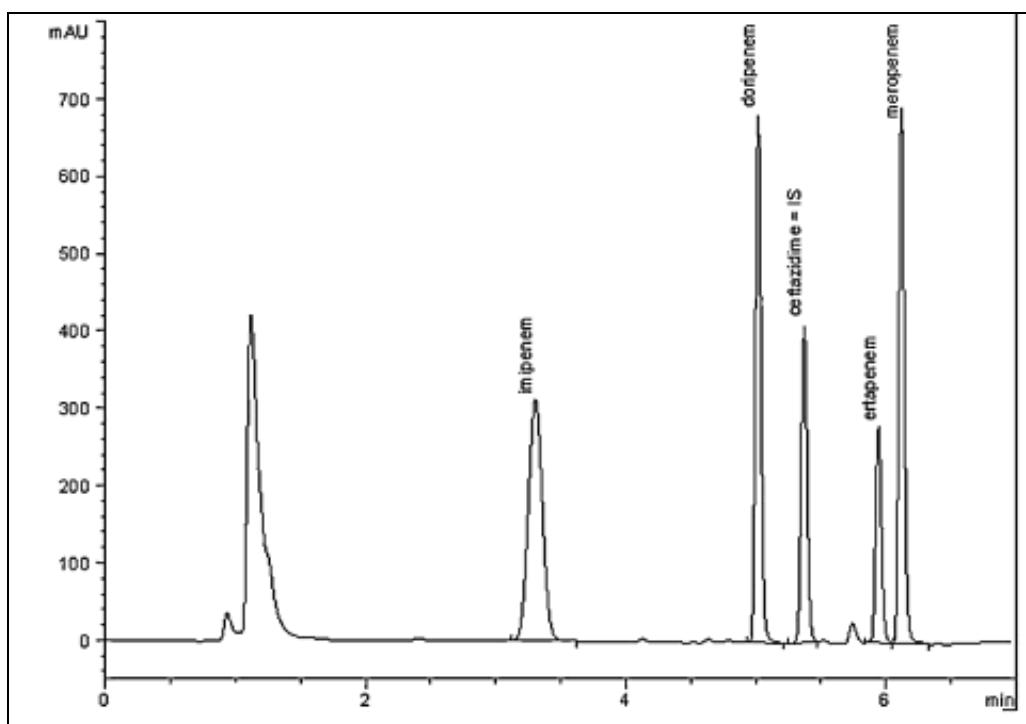


Figure 29 : Chromatogramme d'un plasma surchargé avec l'imipénème, le doripénème, l'ertapénème et le méropénème

Cette méthode utilise une colonne classique greffée C₈ (250×3 mm, 5µm) avec une élution en mode gradient. Notre méthode de dosage utilise une colonne avec des particules plus fines (2,6 µm) greffées avec une structure pentafluorophenyl (PFP) adaptée à la

séparation de composés aromatiques polaires : les composés sont retenus par interaction dipôle-dipôle ou interaction π - π . Ces particules comportent un noyau solide (core) de 1,9 μm et une couche superficielle poreuse de 0,35 μm , la répartition granulométrique étant plus uniforme que dans les colonnes classiques (Figure 30).

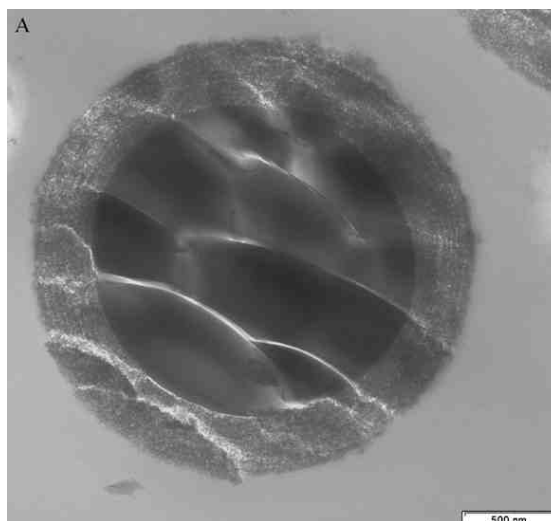


Figure 30 : Coupe d'une particule core-shell Kinetex 2,6 μm en microscopie électronique (Gritti et al., 2012)

La granulométrie très fine des particules permet de travailler avec des pressions plus élevées identiques à celles utilisées avec les systèmes chromatographiques d'UPLC, ce système s'adaptant sur un système HPLC s'appelle l'UHPLC. Les pics obtenus avec ce type de colonne sont plus fins, la diffusion d'Eddy (terme représentant la multiplicité des chemins et la diffusion latérale dans l'équation de Van Deemter) sont limitées (Figure 31). De plus, le temps d'analyse est réduit et aussi court qu'avec des techniques UPLC. Dans cette étude, l'utilisation de cette colonne permet de réduire le temps d'analyse de 25 min à 7 min.

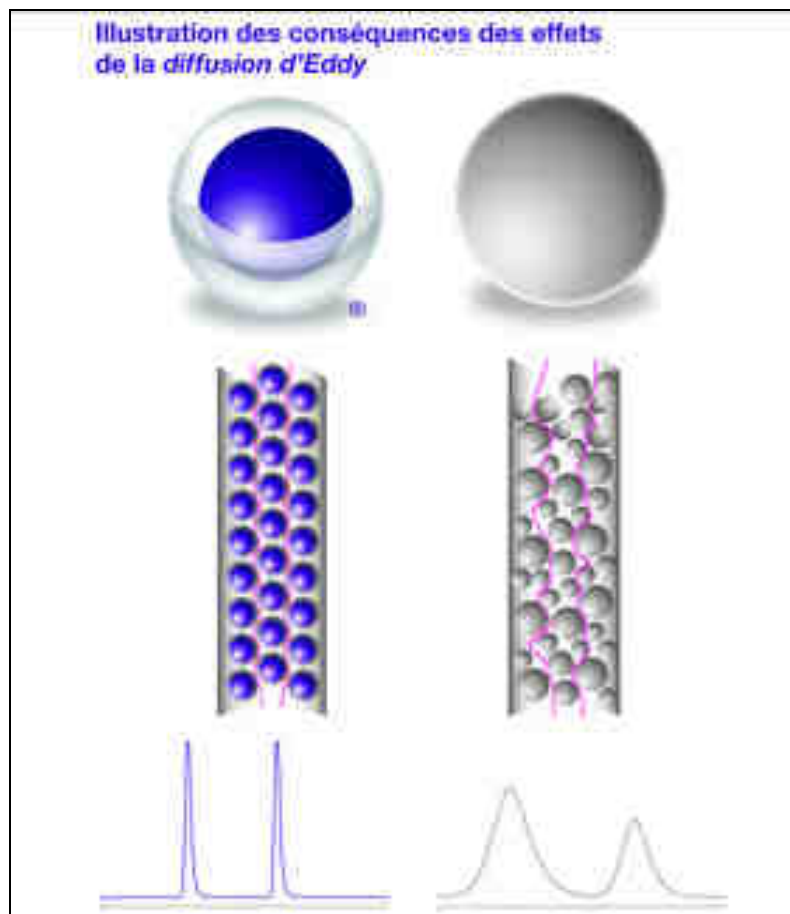


Figure 31 : Avantages des particules Kinetex sur la séparation des composés (D'après Kinetex®)-

Le temps de rétention de l'ertapénème est de 6 min. La linéarité de la méthode est observée jusqu'à des concentrations de 100 mg/L, le coefficient de corrélation des droites de calibration est de 0,995. La limite de quantification pour les différentes molécules est de 0,5 mg/L, ce qui est en accord avec les résultats précédemment publiés en HPLC/UV et en LC-MS/MS (Legrand et al., 2008). Les interférences avec d'autres antibiotiques ont été testées en surchargeant un plasma témoin. La céfazoline a un temps de rétention de 6,5 min et le céfépime de 6,7 min, les autres antibiotiques ne sont pas détectés. La répétabilité de la méthode réalisée sur 3 échantillons de 3 niveaux de contrôles différents montre des CV pour l'ertapénème allant de 1,2 à 1,7 %. La reproductibilité réalisée sur 5 jours montre des CV allant de 3 à 12 % (Tableau 4). Le pourcentage de récupération calculé va de 81 à 92 %.

Concentration théorique (mg/L)	Répétabilité (n=3)			Reproductibilité (n=5)		
	Concentration (± écart-type)	CV (%)	Biais (%)	Concentration (± écart-type)	CV (%)	Biais (%)
6	6,7 ± 0,13	1,9	12,1	6,2 ± 0,76	12,2	7,8
30	28,28 ± 0,48	1,7	5,7	27,66 ± 0,91	3,3	7,8
60	56,58 ± 0,68	1,2	5,7	55,98 ± 1,68	3,0	6,7

Tableau 4 : Répétabilité et reproductibilité de la méthode de dosage (Dailly et al., 2011)

La stabilité de l'ertapénème du plasma non stabilisé est de 24 h à température ambiante comme à 4°C. A -70°C, les échantillons stabilisés se conservent six mois. Les échantillons déprotéinisés ont une stabilité de 8 h compatible avec les précédents résultats (Legrand et al., 2008) (Figure 32). Il est conseillé de laisser la température de l'injecteur à température ambiante et non à 4°C, une précipitation du MES étant possible.

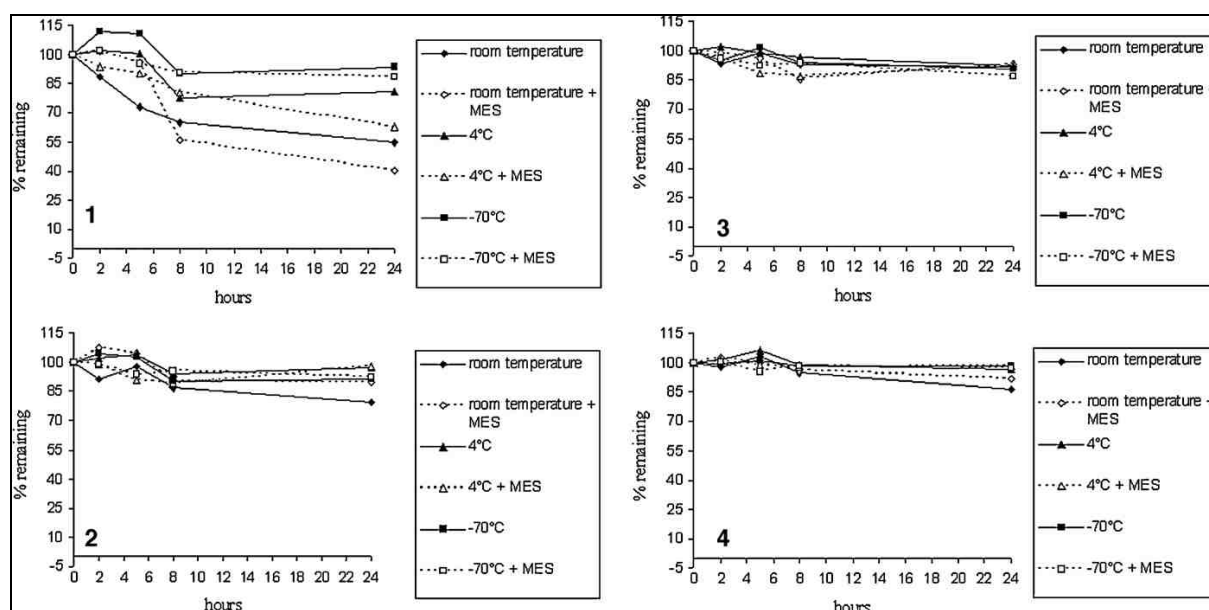


Figure 32 : Stabilité des carbapénèmes à différentes températures (température ambiante, 4°C et -70°C) : imipénème (1), doripénème (2), ertapénème (3), méropénème (4)

Cette étude montre que l'ertapénème, le doripénème et le méropénème sont beaucoup plus stables que l'imipénème.

Pour doser l'ertapénème libre, le plasma ultrafiltré est injecté directement dans le système chromatographique sans extraction préalable. La gamme est préparée en surchargeant un plasma témoin ultrafiltré. Les chromatogrammes obtenus sont représentés sur la Figure 33.

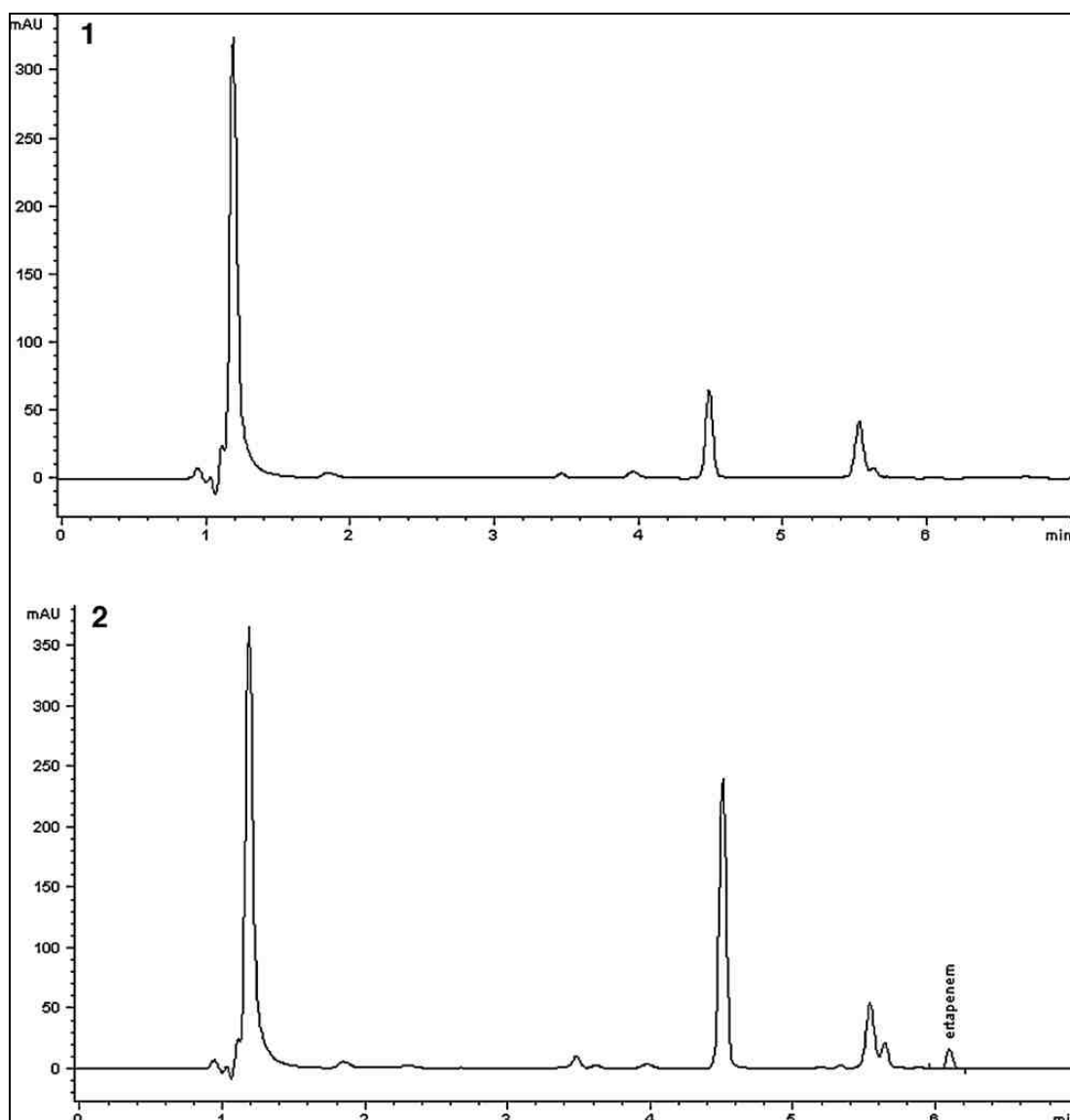


Figure 33 : Chromatogrammes d'un plasma témoin ultrafiltré (1) et d'un plasma d'un patient ayant reçu 1000 mg d'ertapénème (2)

2.2 Etude pharmacocinétique

Huit patients ont été inclus dans l'étude clinique. Les caractéristiques clinico-biologiques des patients sont présentées dans le Tableau 5. Le délai post-brûlure est toujours supérieur à 48 heures, tous les patients sont donc en phase métabolique. La clairance de la créatinine moyenne est de $119,7 \pm 26,6 \text{ mL.min}^{-1}$, valeur plus élevée que celle des sujets sains. L'albuminémie est en moyenne de $27,7 \pm 5,2 \text{ g/L}$, ces valeurs basses sont fréquentes chez le sujet brûlé. Le pourcentage de surface brûlée est en moyenne de $38,5 \pm 11,6 \%$ avec des valeurs allant de 23 à 60 %. Le modèle cinétique retenu est un modèle bicompartimental pour l'ertapénème total et monocompartimental pour la forme libre (Figure 34).

Patients	Age	Sexe	Poids	Créatinine	Cl _{Cr}	Protidémie	Albuminémie	%BSA	Temps depuis la
		(m/f)	(kg)	(μmol/l)	(ml/min)	(g/L)	(g/L)	*	brûlure (jours)
1	34	M	87,6	86	101	46	35,5	60	7
2	43	M	115	123	80	59	31,7	45	6
3	32	M	118,5	100	122	54	33,4	40	6
4	54	M	67,5	63	135	57	24,9	35	7
5	19	M	80	64	165	51	26,9	40	7
6	56	M	83	64	140	51	25	40	5
7	45	M	80,5	74	103	41	22,4	25	4
8	65	M	106	76	113	47	21,7	23	6
Moyenne	43.5 ±		92.2±	81.2 ±	119.7 ±	50.7 ±	27.7 ±	38.5 ±	6.0 ±
± Ecart	14.90		18.5	21.1	26.6	6.0	5.2	11.6	1.0
Type									
%CV	34.2		20.1	26.0	22.2	11.8	18.8	30.1	16.7

Tableau 5 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients

2.2.1 Résultats de l'étude pharmacocinétique

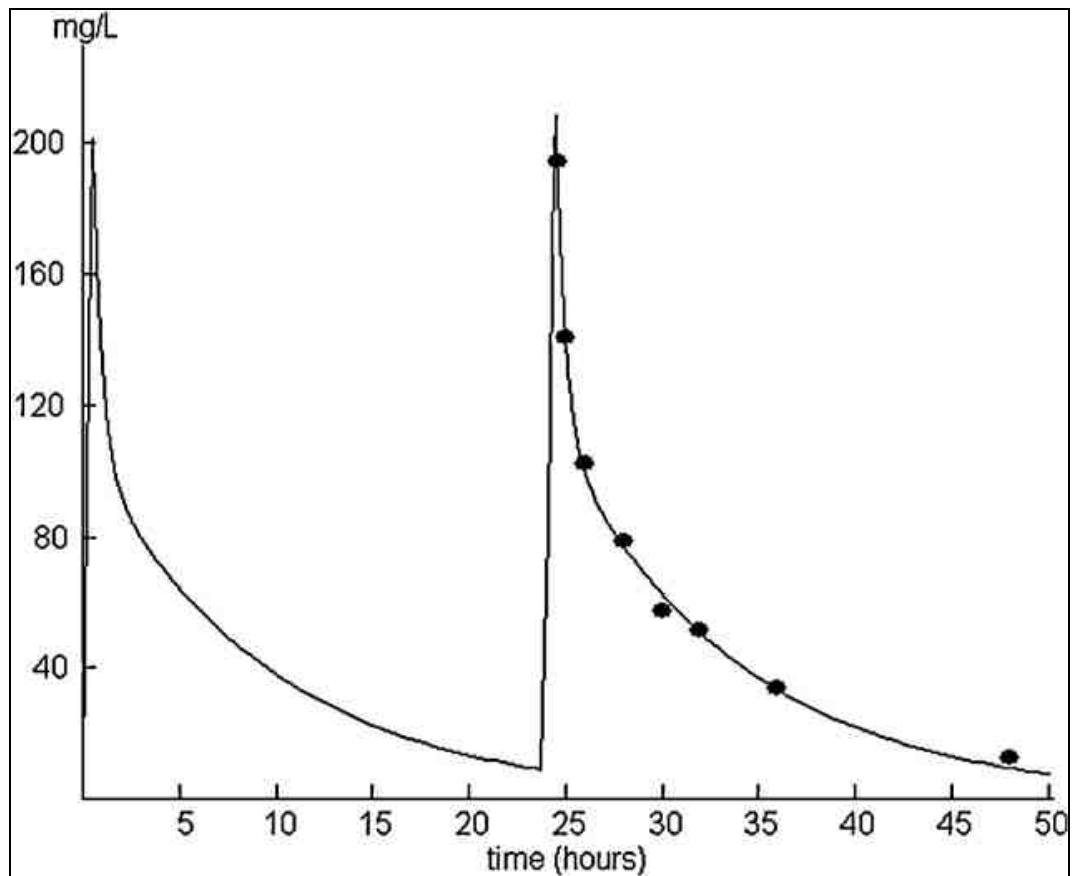


Figure 34 : Concentration plasmatique totale de l'ertapénème (1g par 24 h d'ertapénème administré par voie IV) en fonction du temps après modélisation par un modèle bicompartimental

	Paramètres pharmacocinétiques			
	V _{ss} (L)	t _{1/2} (h)	Cl _T (ml/min)	AUC _{0-∞} (mg/L x h)
Ertapénème total				
Moyenne	8,15	4,54	21,3	794,38
Ecart-type	2,40	1,61	3,54	214,71
%CV	29,49	35,48	16,63	27,03
Ertapénème libre				
Moyenne	105,21	4,04	267,93	84,72
Ecart-type	112,91	1,08	187,70	42,67
%CV	107,33	26,85	70,06	50,36

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ertapénème total et libre

Les paramètres pharmacocinétiques (Tableau 6) observés pour l'ertapénème total sont compatibles avec ceux observés chez le volontaire sain [Cl_T (mL/min) = $21,3 \pm 3,5$ versus $29,5 \pm 3,4$; V_{ss} (L) = $8,1 \pm 2,4$ versus $8,2 \pm 1,5$], en revanche, la clairance totale et le volume de distribution sont plus faibles que ceux obtenus chez les patients de réanimation dans les études de Brink (sepsis) et Burkhardt (pneumopathies acquises sous ventilation mécanique) (Burkhardt et al., 2007 ; Brink et al., 2009). Aucune corrélation significative n'est mise en évidence entre la clairance de l'ertapénème total et l'albuminémie, la clairance de la créatinine et le pourcentage de surface brûlée d'une part et entre le volume de distribution de la forme totale et le pourcentage de surface brûlée, l'albuminémie et le poids. Le pourcentage de la fraction libre est en moyenne de 11,15 % ($\pm 5,67$ %).

Par régression multiple, une corrélation existe entre le volume de distribution à l'équilibre de la forme libre et le pourcentage de surface brûlée (Figure 35) ($p=0,029$) et entre la clairance totale de la forme libre et le pourcentage de surface brûlée ($p=0,038$) (Figure 36).

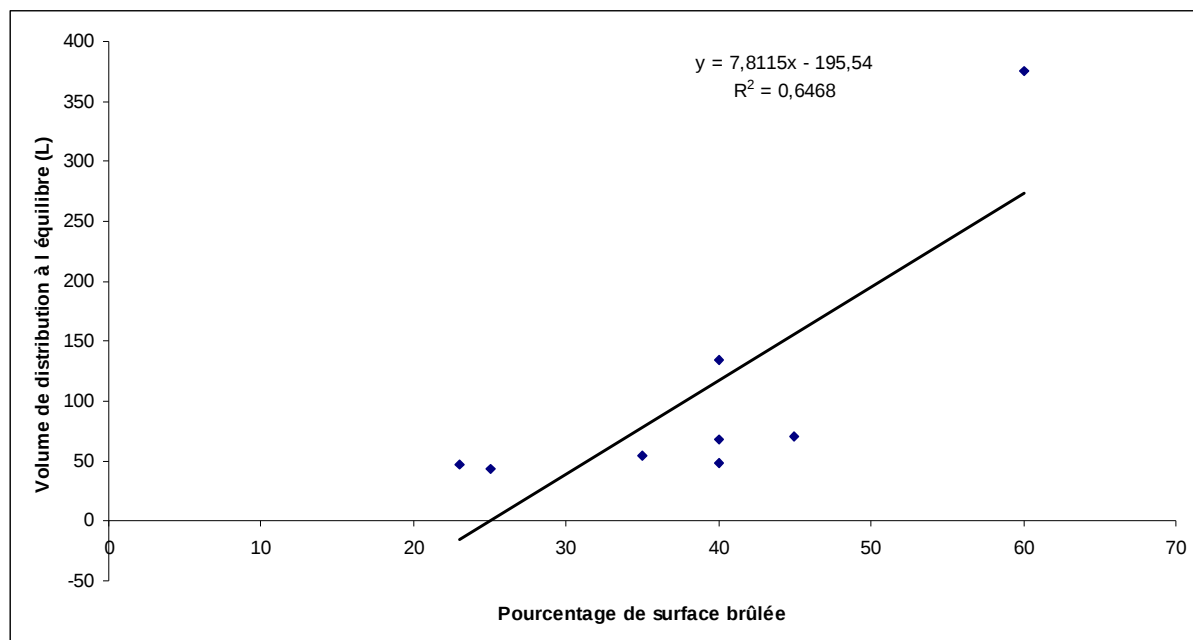


Figure 35 : Relation entre le volume de distribution de la forme libre et le pourcentage de surface brûlée

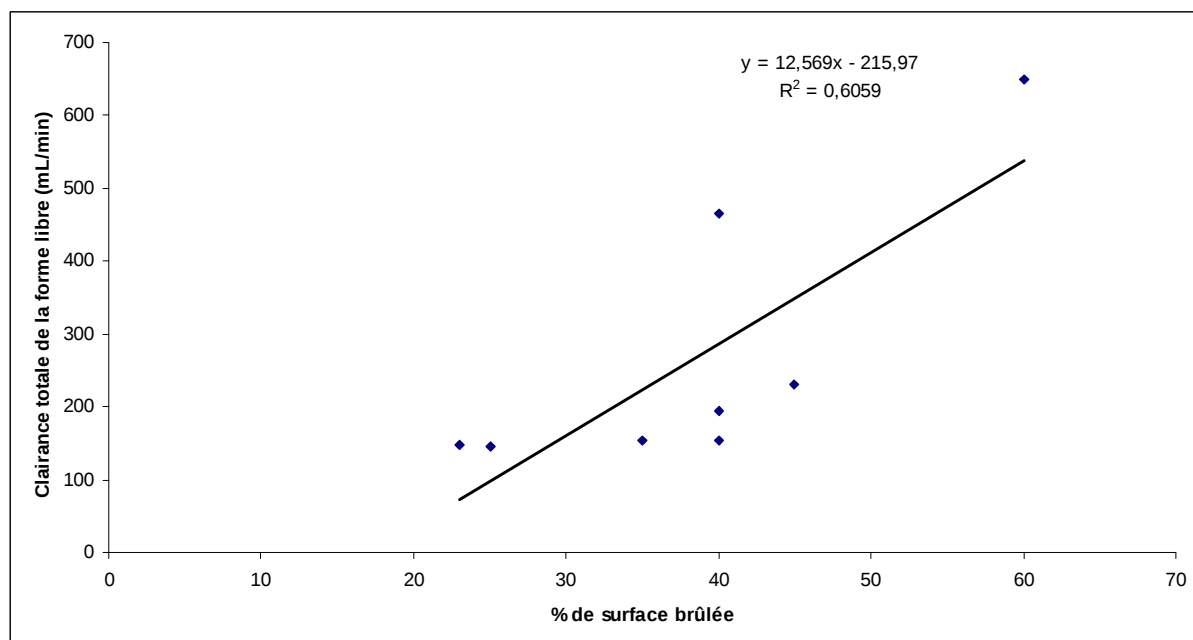


Figure 36 : Relation entre la clairance de la forme libre et le pourcentage de surface brûlée

La discordance entre les résultats obtenus (ertapénème total et ertapénème libre) s'explique par l'influence de l'albuminémie. Le pourcentage de la fraction libre et le pourcentage de surface brûlée sont bien corrélés à l'albuminémie (Figure 37 et Figure 38).

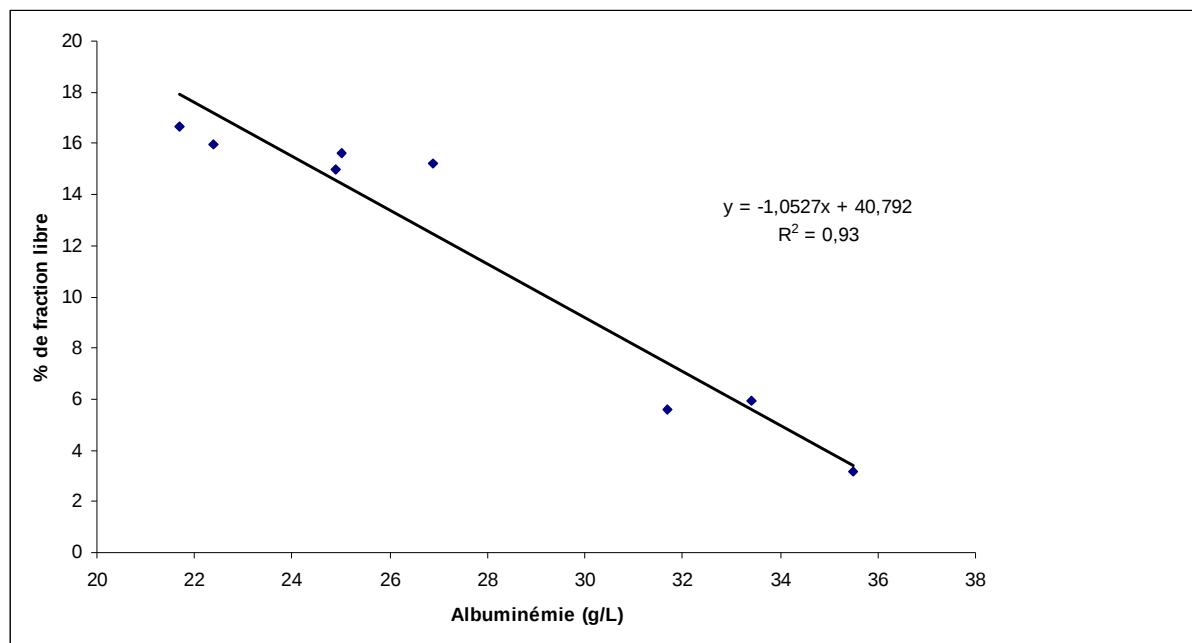


Figure 37 : Relation entre l'albuminémie et le pourcentage de la fraction libre

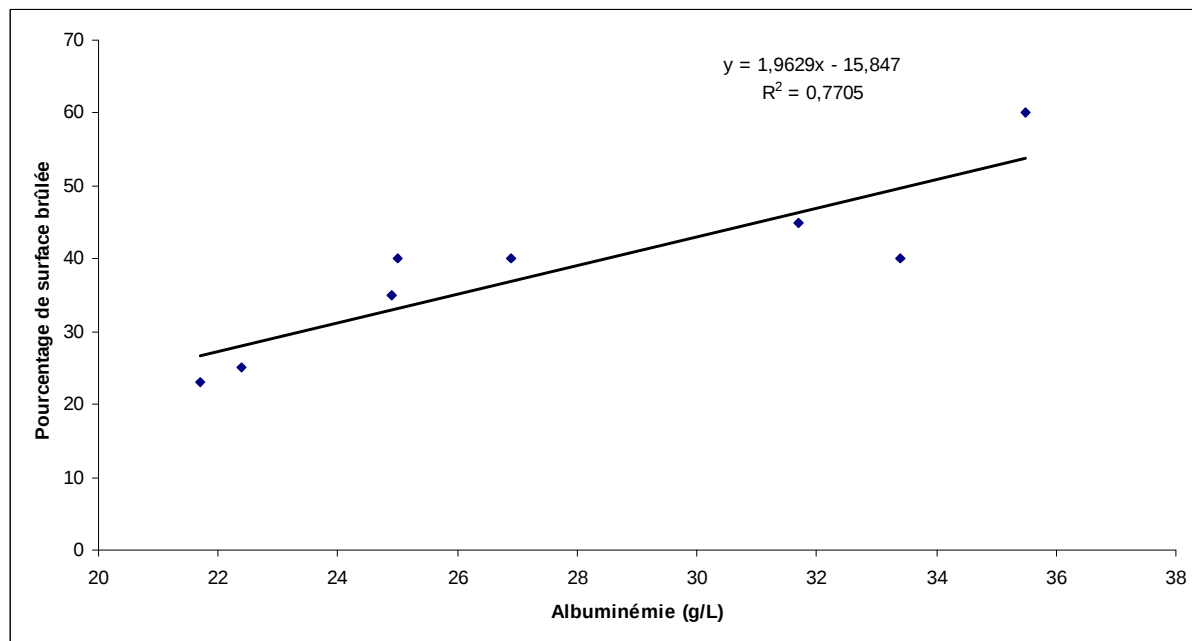


Figure 38 : Relation entre l'albuminémie et le pourcentage de surface brûlée

Les concentrations plasmatiques d'ertapénème sont comparées aux CMI₉₀ des principales bactéries isolées dans les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (Tableau 7).

Bactéries	CMI ₉₀
Entérobactéries non productrices de BLSE	0,06 mg/L
<i>K.pneumoniae</i> productrices de BLSE	0,5 mg/L
<i>S.aureus</i> sensible à la méthicilline	1 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline	2 mg/L

Tableau 7 : CMI des principaux germes retrouvés dans les PAVM

Les concentrations plasmatiques de la forme totale sont supérieures à la CMI pendant la totalité de l'intervalle de dose pour tous les patients (Figure 39). Pour la forme libre, un T>CMI > 30 % est rapporté pour 75 % des patients pour une CMI de 2 mg/L et pour la totalité des patients pour une CMI < 1 mg/L (Figure 40).

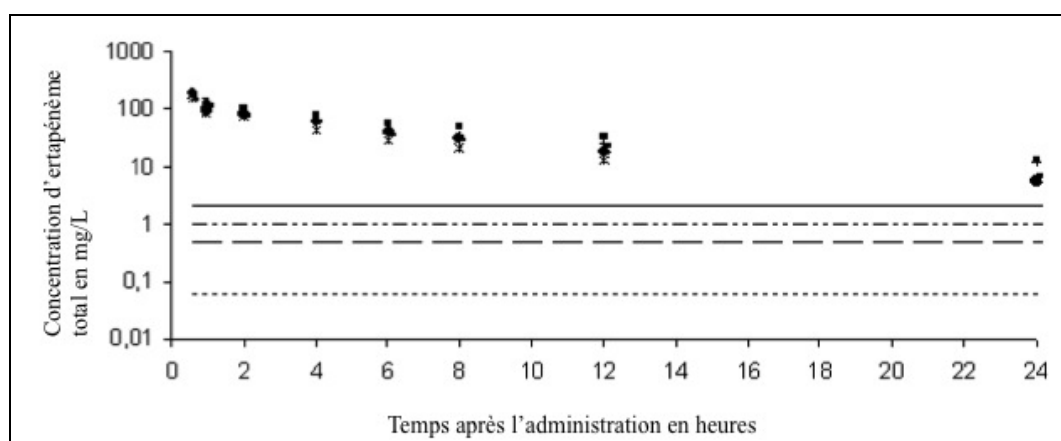


Figure 39 : Concentrations d'ertapénème total après administration d'1 g, les traits pleins et pointillés représentent les CMI₉₀ citées dans le Tableau 7

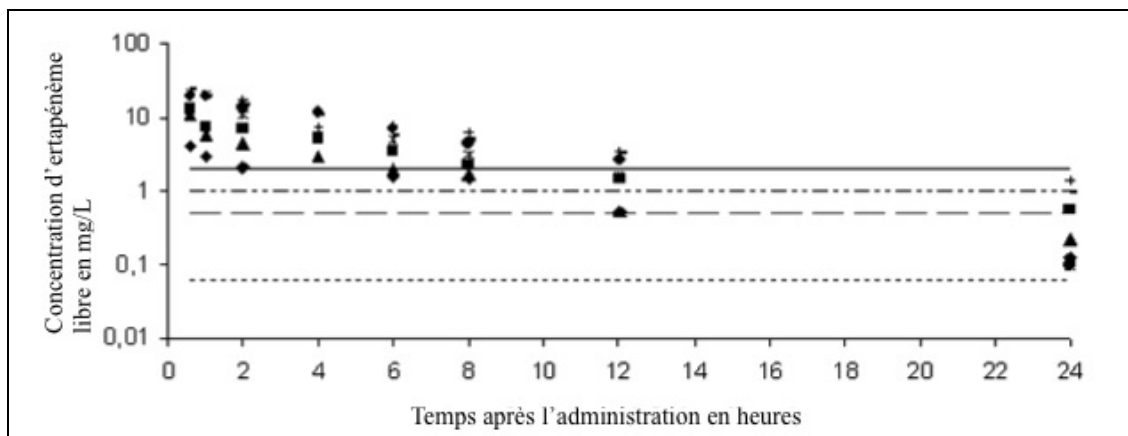


Figure 40 : Concentrations d'ertapénème libre après administration d'1 g, les traits pleins et pointillés représentent les CMI₉₀ citées dans le Tableau 7

Le paramètre T>CMI de la forme libre est inversement proportionnel au pourcentage de surface brûlée pour des CMI de 1 et 2 mg/L (Figure 41 et Figure 42).

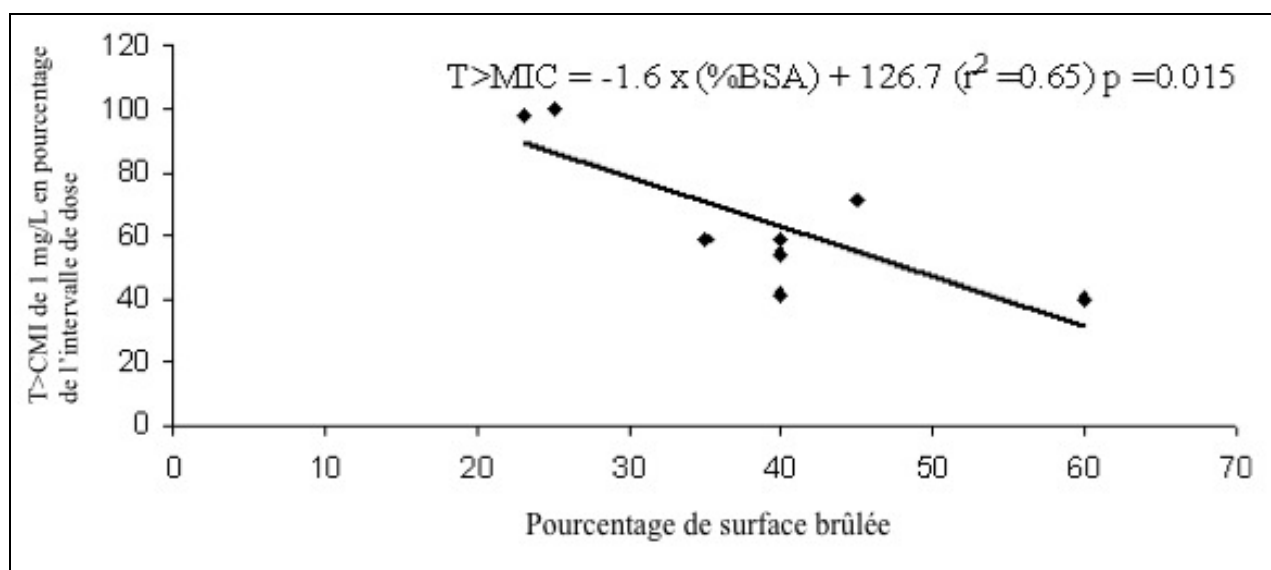


Figure 41 : Relation entre le T>CMI pour une CMI de 1 mg/L et le pourcentage de surface brûlée

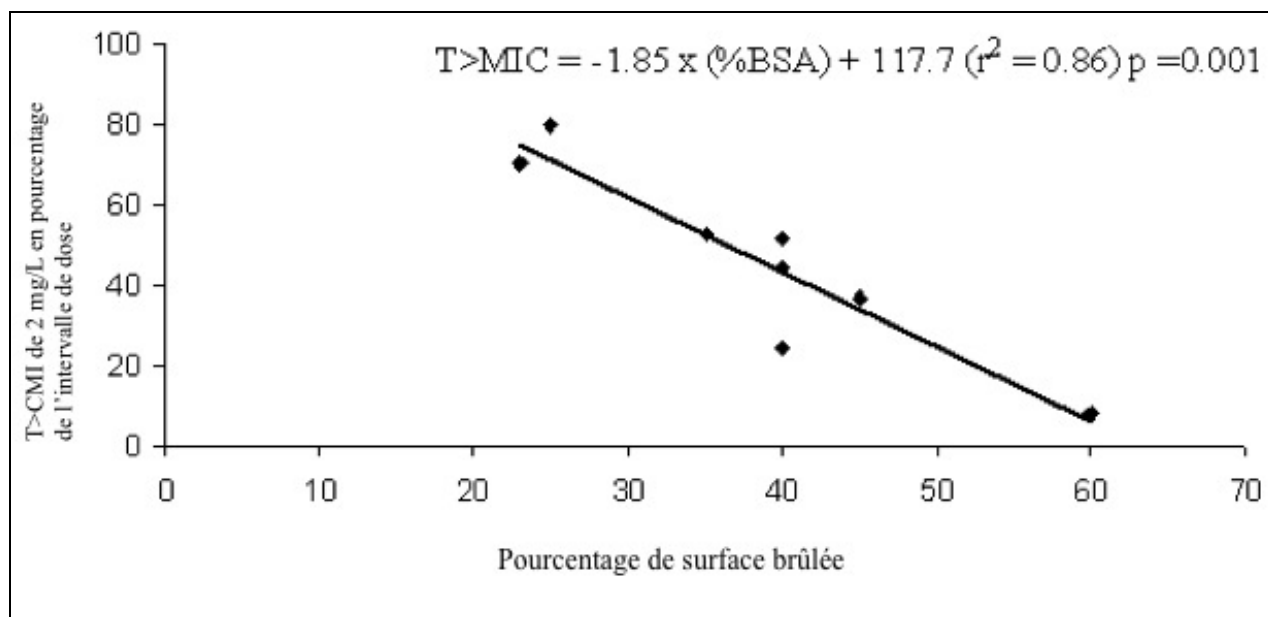


Figure 42 : Relation entre le T>CMI pour une CMI de 2 mg/L et le pourcentage de surface brûlée

2.2.2 Discussion des résultats de l'étude pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ertapénème total (clairance totale et volume de distribution) estimés dans ce travail sont comparables à ceux rapportés chez le volontaire sain et plus bas que ceux des patients de réanimation. La clairance de la créatinine peut expliquer la variation interindividuelle de la pharmacocinétique de l'ertapénème entre les sujets (Burkhardt et al., 2007). Elle est élevée dans notre étude mais ne permet pas d'expliquer la discordance entre les différentes études par une augmentation de la filtration glomérulaire. L'hypoalbuminémie, fréquente chez le patient brûlé peut expliquer l'augmentation du volume de distribution et de la clairance totale des médicaments fortement liés à l'albumine. Dans notre étude, l'albuminémie moyenne est de $27,7 \pm 5,2$ g/L, valeur plus élevée que celle de Burkhardt et al. ($15,9 \pm 5,7$ g/L) (Burkhardt et al., 2007). La conséquence directe de ces valeurs plus élevées d'albumine est la diminution de l'aire sous la courbe de la forme libre ($84,7 \text{ mg.L}^{-1}.\text{h}$ dans notre étude *versus* $180,6 \text{ mg.L}^{-1}.\text{h}$ dans l'étude de Brink chez des patients de réanimation) ce qui correspond à une fraction libre d'ertapénème plus faible

(Brink et al., 2009). Sachant que seule la fraction libre diffuse au niveau des surfaces brûlées et est éliminée par filtration glomérulaire, cette fraction d'ertapénème plus faible dans notre étude pourrait expliquer pourquoi la clairance totale et le volume de distribution de l'ertapénème total sont plus faibles dans notre étude par rapport à celles de Brink et Burkhardt (Burkhardt et al., 2007 ; Brink et al., 2009).

L'absence de différence entre les paramètres pharmacocinétiques des sujets sains et les patients brûlés suggère que les brûlures n'affectent pas la pharmacocinétique de l'ertapénème. L'absence de relation entre la clairance de l'ertapénème total et le pourcentage de surface brûlée et entre le volume de distribution de l'ertapénème total et le pourcentage de surface brûlée semble confirmer ce résultat. Cependant, le pourcentage de surface brûlée est corrélé à la clairance totale et au volume de distribution de la forme libre. Ce résultat indique une influence des brûlures sur la pharmacocinétique de l'ertapénème mais qui est contre balancée par l'influence de la liaison protéique sur la pharmacocinétique de l'ertapénème. Dans notre étude, les valeurs élevées du pourcentage de surface brûlée sont associées à des albuminémies élevées ce qui limite l'influence de la surface brûlée. L'albuminémie retient l'ertapénème dans le compartiment sanguin et celui-ci ne peut diffuser dans les surfaces brûlées et être éliminé directement par le rein. Si l'on considère la pharmacocinétique de la forme libre, on retrouve l'influence de la brûlure sur la clairance totale et le volume de distribution.

Cette influence de la brûlure sur la pharmacocinétique de l'ertapénème libre explique pourquoi le paramètre $T > C_{MI}$ de la forme libre de l'ertapénème, qui détermine l'activité antibiotique de l'ertapénème (Nix et al., 2004) est corrélé au pourcentage de surface brûlée. Le $T > C_{MI}$ nécessaire pour avoir une activité bactériostatique est supérieur à 30 % sauf chez deux patients en considérant une CMI de 2 mg/L. Pour des CMI élevées (> 1 mg/L) chez des

patients présentant une surface brûlée importante, un suivi thérapeutique pharmacologique s'impose et une augmentation des doses peut être nécessaire. La dose d'1 gramme par jour habituellement utilisée pourrait d'avérer insuffisante chez le patient brûlé comme chez les patients présentant un sepsis ou chez les obèses. Un changement de classe d'antibiotique peut également être proposé.

De plus, la ventilation mécanique peut modifier la pharmacocinétique des médicaments. Une augmentation du volume apparent de distribution de la gentamicine est observée chez 13 patients sous ventilation mécanique, c'est un antibiotique peu lié aux protéines plasmatiques mais cette situation est difficilement transposable à l'ertapénème, médicament fortement lié aux protéines plasmatiques (Triginer et al., 1991). La ventilation mécanique peut modifier la pression expiratoire positive et diminuer la filtration glomérulaire et renforcer l'œdème par augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique. Dans notre étude, si la clairance de la créatinine est plus élevée que chez les volontaires sains, la filtration glomérulaire seule ne permet pas d'expliquer les discordances de résultats entre les différentes études. Le volume de distribution du compartiment périphérique est parfois multiplié par 2 ou 2,5 chez des patients sous ventilation mécanique. Cette influence de la ventilation mécanique a été montrée pour la ceftazidime (Conil et al., 2007). Dans notre cas, la ventilation mécanique semble ne pas avoir d'effet direct sur la pharmacocinétique de l'ertapénème.

Conclusion et perspectives

Ce premier travail étudiant la pharmacocinétique de l'ertapénème montre que la pharmacocinétique de l'ertapénème total est peu modifiée chez les patients brûlés. Ces résultats pourraient indiquer que l'ertapénème peut être utilisé chez le brûlé sans précaution particulière. Toutefois, cette première étude montre l'influence de l'albuminémie sur la pharmacocinétique de l'ertapénème, antibiotique fortement lié à l'albumine. La pharmacocinétique de la forme libre de l'ertapénème, bactériologiquement active est influencée par l'étendue des surfaces brûlées. Ces résultats montrent donc que l'ertapénème doit être utilisé avec précaution chez le sujet présentant un pourcentage de surface brûlée élevé. Notre cohorte de patients brûlés présente une albuminémie relativement élevée par rapport à la moyenne générale chez le brûlé, cependant, en cas d'hypoalbuminémie plus sévère, une augmentation de posologie est probablement nécessaire, comme chez les patients septiques ou obèses.

Cette étude montre également l'intérêt de doser la forme libre des médicaments liés aux protéines, pratique peu réalisée dans les laboratoires de Pharmacologie où dans la plupart des cas, c'est la forme totale qui est dosée car le dosage de la forme libre est beaucoup plus long à réaliser.

Il serait également intéressant de connaître la clairance rénale de l'ertapénème à partir de données urinaires. La clairance rénale de certains antibiotiques comme la vancomycine est plus importante chez le brûlé et est corrélée à la clairance de la créatinine.

Cependant, cette étude a été réalisée sur un petit nombre de sujets (n=8) ce qui est insuffisant pour étendre cette étude à la population générale des patients brûlés. Ces résultats doivent être vérifiés sur un plus grand nombre de patients afin d'évaluer l'efficacité clinique et bactériologique de l'ertapénème dans des situations infectieuses diverses et de proposer un modèle mathématique permettant d'ajuster individuellement la posologie de l'antibiotique.

De plus, l'ertapénème n'est pas actif sur *P.aeruginosa*, pathogène nosocomial par excellence, surinfectant fréquemment les brûlures. L'administration d'ertapénème pourrait entraîner l'émergence de souches de *P.aeruginosa* résistantes aux autres carbapénèmes.

Cette étude renforce enfin l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique chez le patient brûlé. La variation inter-individuelle entre les paramètres pharmacocinétiques étant importante, le dosage de l'ertapénème comme celui des autres antibiotiques doit être proposé à titre systématique chez le patient brûlé.

Bibliographie

Abdel-Moety E. M., Elragehy N. A., Hassan N. Y., Rezk M. R. 2009. Selective determination of ertapenem and imipenem in the presence of their degradants. *J Chromatogr Sci* 48 (8) : 624-30.

Abdel-Rahman S. M., Kearns G. L., Topelberg S., Jacobs R. F., Mistry G. C., Majumdar A., Xu Y., Wagner J. A., Kitchen C. J., Groff M., Herman G., Blumer J. L. 2010. Pharmacokinetics and tolerability of single-dose intravenous ertapenem in infants, children, and adolescents. *The Pediatric infectious disease journal* 29 (12) : 1072-6.

Adam D., Zellner P. R., Koeppe P., Wesch R. 1989. Pharmacokinetics of ticarcillin/clavulanate in severely burned patients. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl B 121-9.

Aiba M., Ninomiya J., Furuya K., Arai H., Ishikawa H., Asaumi S., Takagi A., Ohwada S., Morishita Y. 1999. Induction of a critical elevation of povidone-iodine absorption in the treatment of a burn patient : report of a case. *Surg Today* 29 (2) : 157-9.

Aktas Z., Kayacan C., Oncul O. 2012. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with beta-lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *International journal of antimicrobial agents* 39 (1) : 86-9.

Albers S. V., Meyer B. H. 2011. The archaeal cell envelope. *Nat Rev Microbiol* 9 (6) : 414-26.

An M. M., Zou Z., Shen H., Zhang J. D., Chen M. L., Liu P., Wang R., Jiang Y. Y. 2009. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for the treatment of complicated infections : a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC infectious diseases* 9 193.

Andrew H B. 1996. Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1-beta-methyl carbapenem antibiotics. *Tetrahedron* 52 (2) : 331-375.

Arnould J. F., Le Floch R., Pilorget A. 2009. Which tobramycin dose is needed in the burn patient ? *Burns* 35 (6) : 904-5.

Bailey D. N., Briggs J. R. 2004. Gentamicin and tobramycin binding to human serum in vitro. *J Anal Toxicol* 28 (3) : 187-9.

Bates D., Parkins M., Duggan K. 2010. Ertapenem-induced reduction in valproate levels: case report and review of the literature. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 63 (4) : 315-22.

Bloedow D. C., Hansbrough J. F., Hardin T., Simons M. 1986. Postburn serum drug binding and serum protein concentrations. *J Clin Pharmacol* 26 (2) : 147-51.

Bonapace C. R., White R. L., Friedrich L. V., Norcross E. D., Bosso J. A. 1999. Pharmacokinetics of cefepime in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (12) : 2848-54.

Boucher B. A., Hickerson W. L., Kuhl D. A., Bombassaro A. M., Jaresko G. S. 1990. Imipenem pharmacokinetics in patients with burns. *Clin Pharmacol Ther* 48 (2) : 130-7.

Bourget P., Lesne-Hulin A., Le Reveille R., Le Bever H., Carsin H. 1996. Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (1) : 139-45.

Bowdle T. A., Neal G. D., Levy R. H., Heimbach D. M. 1980. Phenytoin pharmacokinetics in burned rats and plasma protein binding of phenytoin in burned patients. *J Pharmacol Exp Ther* 213 (1) : 97-9.

Bracco D., Landry C., Dubois M. J., Eggimann P. 2008. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns* 34 (6) : 791-6.

Brink A. J., Richards G. A., Schillack V., Kiem S., Schentag J. 2009. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 33 (5) : 432-6.

Bugg T. D., Braddick D., Dowson C. G., Roper D. I. 2011. Bacterial cell wall assembly: still an attractive antibacterial target. *Trends Biotechnol* 29 (4) : 167-73.

Burkhardt O., Derendorf H., Welte T. 2007. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert opinion on pharmacotherapy* 8 (2) : 237-56.

Burkhardt O., Hafer C., Langhoff A., Kaefer V., Kumar V., Welte T., Haller H., Fliser D., Kielstein J. T. 2009. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 24 (1) : 267-71.

Burkhardt O., Kumar V., Katterwe D., Majcher-Peszynska J., Drewelow B., Derendorf H., Welte T. 2007. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated

pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother* 59 (2) : 277-84.

Cardone K. E., Grabe D. W., Kulawy R. W., Daoui R., Roglieri J., Meola S., Drusano G. L., Lodise T. P. 2012. Ertapenem pharmacokinetics and pharmacodynamics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 56 (2) : 725-30.

Carsin H., Bargues L., Stéphanazzi J., Paris A., Aubert P., Le Béver H. 2002. Réaction inflammatoire et infection chez le brûlé grave. *Pathologie Biologie* 50 (2) : 93-101.

Chen M., Nafziger A. N., Drusano G. L., Ma L., Bertino J. S., Jr. 2006. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50 (4) : 1222-7.

Collins V. L., Marchaim D., Pogue J. M., Moshos J., Bheemreddy S., Sunkara B., Shallal A., Chugh N., Eiseler S., Bhargava P., Blunden C., Lephart P. R., Memon B. I., Hayakawa K., Abreu-Lanfranco O., Chopra T., Munoz-Price L. S., Carmeli Y., Kaye K. S. 2012. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56 (4) : 2173-7.

Conil J. M., Georges B., Breden A., Segonds C., Lavit M., Seguin T., Coley N., Samii K., Chabanon G., Houin G., Saivin S. 2006. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 28 (3) : 226-30.

Conil J. M., Georges B., Lavit M., Laguerre J., Samii K., Houin G., Saivin S. 2007. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *British journal of clinical pharmacology* 64 (1) : 27-35.

Conil J. M., Georges B., Lavit M., Laguerre J., Samii K., Houin G., Saivin S. 2007. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *Br J Clin Pharmacol* 64 (1) : 27-35.

Conil J. M., Georges B., Lavit M., Seguin T., Tack I., Samii K., Chabanon G., Houin G., Saivin S. 2007. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 45 (10) : 529-38.

Cottagnoud P., Pfister M., Cottagnoud M., Acosta F., Tauber M. G. 2003. Activities of ertapenem, a new long-acting carbapenem, against penicillin-sensitive or -resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (6) : 1943-7.

Craig W. A. 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26 (1) : 1-10.

Dailly E., Bouquie R., Deslandes G., Jolliet P., Le Floch R. 2011. A liquid chromatography assay for a quantification of doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem concentrations in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 879 (15-16) : 1137-42.

Dailly E., Kergueris M. F., Pannier M., Jolliet P., Bourin M. 2003. Population pharmacokinetics of imipenem in burn patients. *Fundam Clin Pharmacol* 17 (6) : 645-50.

Dailly E., Le Floch R., Deslandes G., Pannier M., Jolliet P. 2008. Influence of glomerular filtration rate on the clearance of vancomycin administered by continuous infusion in burn patients. *Int J Antimicrob Agents* 31 (6) : 537-9.

Dailly E., Pannier M., Jolliet P., Bourin M. 2003. Population pharmacokinetics of ceftazidime in burn patients. *Br J Clin Pharmacol* 56 (6) : 629-34.

Daniels J. C., Larson D. L., Abston S., Ritzmann S. E. 1974. Serum protein profiles in thermal burns. I. Serum electrophoretic patterns, immunoglobulins, and transport proteins. *J Trauma* 14 (2) : 137-52.

Dayal V. S., Whitehead G. L., Smith E. L. 1975. Gentamicin - Progressive cochlear toxicity. *Can J Otolaryngol* 4 (2) : 348-51.

Deitch E. A. 1990. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 107 (4) : 411-6.

Dolton M., Xu H., Cheong E., Maitz P., Kennedy P., Gottlieb T., Buono E., McLachlan A. J. 2010. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 36 (4) : 469-76.

Doumith M., Ellington M. J., Livermore D. M., Woodford N. 2009. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 63 (4) : 659-67.

Drusano G. L. 2004. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2 (4) : 289-300.

Elliott E., Brink A. J., van Greune J., Els Z., Woodford N., Turton J., Warner M., Livermore D. M. 2006. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum beta-lactamase. *Clinical infectious*

diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 42 (11) : e95-8.

Fang GD. R. H., Scheld VM (2000). Comparative efficacy of L-749,345 (L-345) alone and in combination with vancomycin against highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) experimental meningitis in rabbits, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, 1999.

Fodor L., Fodor A., Ramon Y., Shoshani O., Rissin Y., Ullmann Y. 2006. Controversies in fluid resuscitation for burn management : literature review and our experience. *Injury* 37 (5) : 374-9.

Forrest A., Nix D. E., Ballou C. H., Goss T. F., Birmingham M. C., Schentag J. J. 1993. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 37 (5) : 1073-81.

Frasca D., Marchand S., Petitpas F., Dahyot-Fizelier C., Couet W., Mimoz O. 2012. Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 54 (2) : 924-6.

Friedrich L. V., White R. L., Kays M. B., Brundage D. M., Yarbrough D., 3rd. 1991. Aztreonam pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother* 35 (1) : 57-61.

Fruncillo R. J., DiGregorio G. J. 1984. Pharmacokinetics of pentobarbital, quinidine, lidocaine, and theophylline in the thermally injured rat. *J Pharm Sci* 73 (8) : 1117-21.

Furman W. R., Munster A. M., Cone E. J. 1990. Morphine pharmacokinetics during anesthesia and surgery in patients with burns. *The Journal of burn care & rehabilitation* 11 (5) : 391-4.

Garrelts J. C., Jost G., Kowalsky S. F., Krol G. J., Lettieri J. T. 1996. Ciprofloxacin pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (5) : 1153-6.

Gill C. J., Jackson J. J., Gerckens L. S., Pelak B. A., Thompson R. K., Sundelof J. G., Kropp H., Rosen H. 1998. In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-0826 (L-749,345). *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42 (8) : 1996-2001.

Goldstein E. J., Citron D. M., Vreni Merriam C., Warren Y., Tyrrell K. L. 2000. Comparative In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (9) : 2389-94.

Gritti F., Leonardis I., Abia J., Guiochon G. 2012. Physical properties and structure of fine core-shell particles used as packing materials for chromatography : Relationships between particle characteristics and column performance. *Journal of Chromatography A* 1217 (24) : 3819-3843.

Hoey L. L., Tschida S. J., Rotschafer J. C., Guay D. R., Vance-Bryan K. 1997. Wide variation in single, daily-dose aminoglycoside pharmacokinetics in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil* 18 (2) : 116-24.

Itani K. M., Wilson S. E., Awad S. S., Jensen E. H., Finn T. S., Abramson M. A. 2006. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *The New England journal of medicine* 355 (25) : 2640-51.

Kahan F. M., Kropp H., Sundelof J. G., Birnbaum J. 1983. Thienamycin: development of imipenen-cilastatin. *J Antimicrob Chemother* (12) Suppl D : 1-35.

Kahan J. S., Kahan F. M., Goegelman R., Currie S. A., Jackson M., Stapley E. O., Miller T. W., Miller A. K., Hendlin D., Mochales S., Hernandez S., Woodruff H. B., Birnbaum J. 1979. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot (Tokyo)* 32 (1) : 1-12.

Kiser T. H., Hoody D. W., Obritsch M. D., Wegzyn C. O., Bauling P. C., Fish D. N. 2006. Levofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with severe burn injury. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (6) : 1937-45.

Kitchen C. J., Musson D. G., Fisher A. L. 2004. Column-switching technique for the sensitive determination of ertapenem in human cerebrospinal fluid using liquid chromatography and ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 799 (1) : 9-14.

Koal T., Deters M., Resch K., Kaefer V. 2006. Quantification of the carbapenem antibiotic ertapenem in human plasma by a validated liquid chromatography-mass spectrometry method. *Clin Chim Acta* 364 (1-2) : 239-45.

Kohler J., Dorso K. L., Young K., Hammond G. G., Rosen H., Kropp H., Silver L. L. 1999. In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase-and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43 (5) : 1170-6.

la Marca G., Giocaliere E., Villanelli F., Malvagia S., Funghini S., Ombrone D., Filippi L., De Gaudio M., De Martino M., Galli L. 2012. Development of an UPLC-MS/MS method for the determination of antibiotic ertapenem on dried blood spots. *J Pharm Biomed Anal* 61 : 108-13.

Le Floch R., Arnould J. F., Pilorget A. 2005. Effect of systematic empiric treatment with imipenem on the bacterial ecology in a burns unit. *Burns* 31 (7) : 866-9.

Leanza W. J., Wildonger K. J., Miller T. W., Christensen B. G. 1979. N-Acetimidoyl- and N-formimidoylthienamycin derivatives: antipseudomonal beta-lactam antibiotics. *J Med Chem* 22 (12) : 1435-6.

Lefevre S., Venisse N., Marchand S., Bachelet M., Couet W. 2008. A simple and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the quantification of ertapenem in microdialysate. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 862 (1-2) : 242-5.

Legrand T., Chhun S., Rey E., Blanchet B., Zahar J. R., Lanternier F., Pons G., Jullien V. 2008. Simultaneous determination of three carbapenem antibiotics in plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 875 (2) : 551-6.

Lemaire-Hurtel A. S., Gras-Champel V., Hary L., Masmoudi K., Massy Z., Andrejak M. 2009. [Recommended dosage adaptation based on renal function is not always sufficient to avoid betalactam antibiotics side effects]. *Nephrologie & thérapeutique* 5 (2) : 144-8.

Lesne-Hulin A., Bourget P., Le Bever H., Ainaud P., Carsin H. 1997. Etude pilote de la pharmacocinétique de l'association amikacine-teicoplanine chez le sujet gravement brûlé infecté. *Médecine et Maladies Infectieuses* 27 (3) : 306-313.

Livermore D. M., Carter M. W., Bagel S., Wiedemann B., Baquero F., Loza E., Endtz H. P., van Den Braak N., Fernandes C. J., Fernandes L., Frimodt-Moller N., Rasmussen L. S., Giamarellou H., Giamarellos-Bourboulis E., Jarlier V., Nguyen J., Nord C. E., Struelens M. J., Nonhoff C., Turnidge J., Bell J., Zbinden R., Pfister S., Mixson L., Shungu D. L. 2001. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (6) : 1860-7.

Lovering A. M., Le Floch R., Hovsepian L., Stephanazzi J., Bret P., Birraux G., Vinsonneau C. 2009. Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. *J Antimicrob Chemother* 63 (3) : 553-9.

Majumdar A. K., Musson D. G., Birk K. L., Kitchen C. J., Holland S., McCrea J., Mistry G., Hesney M., Xi L., Li S. X., Haesen R., Blum R. A., Lins R. L., Greenberg H., Waldman S., Deutsch P., Rogers J. D. 2002. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (11) : 3506-11.

Marquet P. (2004). Le suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier

Martyn J., Greenblatt D. J. 1988. Lorazepam conjugation is unimpaired in burn trauma. *Clin Pharmacol Ther* 43 (3) : 250-5.

Martyn J. A., Greenblatt D. J., Hagen J., Hoaglin D. C. 1989. Alteration by burn injury of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cimetidine in children. *Eur J Clin Pharmacol* 36 (4) : 361-7.

McMillen M. A., Huribal M., Cunningham M. E., Bala R. J., Pleban W. E., D'Aiuto M. L. 1996. Endothelin-1, interleukin-6, and interleukin-8 levels increase in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 17 (5) : 384-9.

Metz R. W. G., Sorgel F., Labisch C. 1989. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with burn injuries. *Reviews of infectious diseases* 11 (Suppl 5) : S1012-3.

Moczygemba L. R., Frei C. R., Burgess D. S. 2004. Pharmacodynamic modeling of carbapenems and fluoroquinolones against bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical therapeutics* 26 (11) : 1800-7.

Moore R. D., Lietman P. S., Smith C. R. 1987. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *The Journal of infectious diseases* 155 (1) : 93-9.

Mundkowski R. G., Majcher-Peszynska J., Burkhardt O., Welte T., Drewelow B. 2006. A new simple HPLC assay for the quantification of ertapenem in human plasma, lung tissue, and broncho-alveolar lavage fluid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 832 (2) : 231-5.

Musson D. G., Birk K. L., Cairns A. M., Majumdar A. K., Rogers J. D. 1998. High-performance liquid chromatographic methods for the determination of a new carbapenem antibiotic, L-749,345, in human plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 720 (1-2) : 99-106.

Musson D. G., Birk K. L., Kitchen C. J., Zhang J., Hsieh J. Y., Fang W., Majumdar A. K., Rogers J. D. 2003. Assay methodology for the quantitation of unbound ertapenem, a new carbapenem antibiotic, in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 783 (1) : 1-9.

Musson D. G., Majumdar A., Birk K., Holland S., Wickersham P., Li S. X., Mistry G., Fisher A., Waldman S., Greenberg H., Deutsch P., Rogers J. D. 2003. Pharmacokinetics of intramuscularly administered ertapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (5) : 1732-5.

Musson D. G., Majumdar A., Holland S., Birk K., Xi L., Mistry G., Sciberras D., Muckow J., Deutsch P., Rogers J. D. 2004. Pharmacokinetics of total and unbound ertapenem in healthy elderly subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 48 (2) : 521-4.

Nitanai Y., Satow Y., Adachi H., Tsujimoto M. 2002. Crystal structure of human renal dipeptidase involved in beta-lactam hydrolysis. *J Mol Biol* 321 (2) : 177-84.

Nix D. E., Majumdar A. K., DiNubile M. J. 2004. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 53 Suppl 2 ii23-8.

Odenholt I. 2001. Ertapenem: a new carbapenem. *Expert Opin Investig Drugs* 10 (6) : 1157-66.

Odenholt I., Lowdin E., Cars O. 1998. In vitro pharmacodynamic studies of L-749,345 in comparison with imipenem and ceftriaxone against gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42 (9) : 2365-70.

Ortiz-Ruiz G., Vetter N., Isaacs R., Carides A., Woods G. L., Friedland I. 2004. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 53 Suppl 2 ii59-66.

Papp-Wallace K. M., Endimiani A., Taracila M. A., Bonomo R. A. 2012. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 55 (11) : 4943-60.

Pendleton R. A., Holmes J. H. 2010. Systemic absorption of amphotericin B with topical 5% mafenide acetate/amphotericin B solution for grafted burn wounds: is it clinically relevant? *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 36 (1) : 38-41.

Polk R. E., Mayhall C. G., Smith J., Hall G., Kline B. J., Swensson E., Haynes B. W. 1983. Gentamicin and tobramycin penetration into burn eschar. Pharmacokinetics and microbiological effects. *Arch Surg* 118 (3) : 295-302.

Potel G., Meignier M., Baron D., Reynaud A., Touze M. D., Courtieu A. L. 1989. Pharmacokinetics of fosfomycin in normal and burn patients. Effect of probenecid. *Drugs Exp Clin Res* 15 (4) : 177-84.

R.Le Floch J. F. A., A. Pilorget, E.Naux. 2008. Prise en charge initiale du patient brûlé. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation* 507-537.

Ravat F., Payre J., Peslages P., Fontaine M., Sens N. 2011. La brûlure : une pathologie inflammatoire. *Pathologie Biologie* 59 (3) : 63-72.

Ryan C. M., Yarmush M. L., Burke J. F., Tompkins R. G. 1992. Increased gut permeability early after burns correlates with the extent of burn injury. *Crit Care Med* 20 (11) : 1508-12.

Rybak M. J., Albrecht L. M., Berman J. R., Warbasse L. H., Svensson C. K. 1990. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 34 (5) : 792-5.

Sadaba B., Azanza J. R., Campanero M. A., Garcia-Quetglas E. 2004. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10 (11) : 990-8.

Sanchez R. 2002. Choc initial du brûlé. *Physiopathologie : principes thérapeutiques. Pathologie Biologie* 50 (2) : 82-92.

Shikuma L. R., Ackerman B. H., Weaver R. H., Solem L. D., Strate R. G., Cerra F. B., Zaske D. E. 1990. Thermal injury effects on drug disposition: a prospective study with piperacillin. *J Clin Pharmacol* 30 (7) : 632-7.

Sime F. B., Roberts M. S., Peake S. L., Lipman J., Roberts J. A. 2012. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Annals of intensive care* 2 (1) : 35.

Soltani M., MacGowan A. P. , Lovering A. M. 2006. Assay of ertapenem in human serum by high-performance liquid chromatography. *Int J Antimicrob Agents* 27 (2) : 165-7.

Tally F. P., Jacobus N. V., Gorbach S. L. 1978. In Vitro Activity of Thienamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 (3) : 436-438.

Tanaka H., Lund T., Wiig H., Reed R. K., Yukioka T., Matsuda H., Shimazaki S. 1999. High dose vitamin C counteracts the negative interstitial fluid hydrostatic pressure and early edema generation in thermally injured rats. *Burns* 25 (7) : 569-74.

Tomera K. M., Burdmann E. A., Reyna O. G., Jiang Q., Wimmer W. M., Woods G. L., Gesser R. M. 2002. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 46 (9) : 2895-900.

Triginer C., Izquierdo I., Fernandez R., Torrent J., Benito S., Net A., Jane F. 1991. Changes in gentamicin pharmacokinetic profiles induced by mechanical ventilation. *Eur J Clin Pharmacol* 40 (3) : 297-302.

Ulldemolins M., Roberts J. A., Rello J., Paterson D. L., Lipman J. 2011. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clinical pharmacokinetics* 50 (2) : 99-110.

Walstad R. A., Aanderud L., Thurmann-Nielsen E. 1988. Pharmacokinetics and tissue concentrations of ceftazidime in burn patients. *Eur J Clin Pharmacol* 35 (5) : 543-9.

Wassermann D. 2002. Critères de gravité des brûlures. *Épidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. Pathologie Biologie* 50 (2) : 65-73.

Waxman K., Rebello T., Pinderski L., O'Neal K., Khan N., Tourangeau S., Himes E., Cordill K. 1987. Protein loss across burn wounds. *J Trauma* 27 (2) : 136-40.

Weaver S. S., Bodey G. P., LeBlanc B. M. 1979. Thienamycin : new beta-lactam antibiotic with potent broad-spectrum activity. *Antimicrob Agents Chemother* 15 (4) : 518-21.

Weber J., McManus A. 2004. Infection control in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 30 (8) : A16-24.

Wexler H. M., Molitoris D., Finegold S. M. 2000. In vitro activities of MK-826 (L-749,345) against 363 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (8) : 2222-4.

Yang R. H., Rong X. Z., Hua R., Zhang T. 2009. Pharmacokinetics of vancomycin and amikacin in the subeschar tissue fluid in patients with severe burn. *Burns* 35 (1) : 75-9.

Ziegler T. R., Smith R. J., O'Dwyer S. T., Demling R. H., Wilmore D. W. 1988. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 123 (11) : 1313-9.

Zong G., Xiao G., Zhang Y. 1994. [The pharmacokinetics of ceftazidime in the burned patients]. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi* 10 (5) : 385-8.

FRAISSINET François, Roger, André

Pharmacocinétique de l'ertapénème chez les brûlés

Résumé : La pharmacocinétique de l'ertapénème total et libre a été étudiée chez huit sujets brûlés recevant une dose d'ertapénème d'1 gramme par jour. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ertapénème total sont comparables à ceux obtenus chez le volontaire sain. Pour la forme libre, il existe une corrélation entre le pourcentage de surface brûlée et la clairance et le volume de distribution. La discordance entre les résultats obtenus pour la forme totale et la forme libre s'explique par l'albuminémie car seule la fraction libre est capable de diffuser dans les surfaces brûlées. L'efficacité bactériologique de l'ertapénème se trouve modifiée et le temps pendant lequel la concentration de la forme libre est supérieur à la CMI ($T > CMI$) est proportionnel au pourcentage de surface brûlée pour des CMI supérieures ou égales à 1 mg/L. Deux paramètres affectent donc la pharmacocinétique de l'ertapénème chez le brûlé : le pourcentage de surface brûlée et l'albuminémie.

Mots-clés : ERTAPENEME, PHARMACOCINETIQUE, BRULES, ALBUMINE, DISTRIBUTION

COMPOSITION DU JURY :

PRESIDENT : Monsieur Alain Pineau, Professeur de Toxicologie, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Monsieur Eric Dailly, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine, Nantes

Madame Edith Bigot-Corbel, Maître de conférences de Biochimie, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Nantes

Monsieur Ronan Le Floch, Praticien Hospitalier, Service des Brûlés, CHU de Nantes
