

ANNEE 2005

N°58

## MEMOIRE

# DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le jury interrégional

le 14 octobre 2005

par Mme Anne BRUN FITTON

Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 6 mai 1987 tient lieu de :

## THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Perfusion continue de cefazidime lors des neutropénies fébriles en hématologie :  
Apport du suivi thérapeutique et interprétation clinico-biologique  
Etude rétrospective au CHU de Nantes*

**Président :** Docteur Nicole GRIMAUD

**Membres du Jury :** Professeur Noël MILPIED  
Docteur Marie-France KERGUERIS  
Docteur Jocelyne CAILLON  
Docteur Dominique NAVAS-HOUSSAIS  
Docteur Laurent VERNHET

*TABLE DES MATIÈRES*

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>8</b>
1. <b>LA NEUTROPENIE FEBRILE .....</b>	9
1.1. Définition .....	9
1.2. Contexte clinique en hématologie .....	9
1.2.1. Etiologies des neutropénies .....	9
1.2.2. Etiologies des épisodes fébriles lors des neutropénies .....	10
1.2.3. Facteurs favorisant l'infection lors des hémopathies malignes .....	10
1.2.3.1. La neutropénie en elle-même .....	10
1.2.3.2. Profondeur et durée de la neutropénie .....	11
1.2.3.3. Dysfonction de l'immunité cellulaire .....	12
1.2.3.4. Dysfonction de l'immunité humorale .....	12
1.2.3.5. Splénectomie .....	12
1.2.3.6. Agents cytotoxiques et radiations .....	13
1.2.3.7. Cathéters vasculaires à demeure .....	13
1.3. Epidémiologie .....	13
1.3.1. Infections bactériennes .....	13
1.3.2. Infections fongiques [12] .....	15
1.3.3. Infections virales [1] .....	16
1.4. Prise en charge anti-infectieuse .....	16
1.4.1. Antibiothérapie précoce à large spectre .....	16
1.4.2. Choix du protocole antibiotique .....	17
1.4.2.1. Evolution depuis les années 70 [2,8] .....	17
1.4.2.2. Recommandations actuelles [2] .....	18
2. <b>LA CEFTAZIDIME .....</b>	22
2.1. Historique .....	22
2.2. Classification .....	22
2.3. Mécanisme d'action .....	22
2.4. Relation structures activité .....	23
2.4.1. Structure commune aux céphalosporines .....	23
2.4.2. Substitution en position 7 du noyau céphem .....	24
2.4.3. Substitution en position 3 du noyau céphem .....	24
2.5. Spectre d'activité antibactérienne .....	24
2.6. Indications de l'AMM .....	25
2.7. Données pharmacocinétiques .....	25
2.7.1. Chez le volontaire sain [16,17] .....	25
2.7.2. Chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé .....	27
2.7.3. Chez le patient atteint de mucoviscidose .....	28
2.7.4. Chez le brûlé .....	29
2.8. Posologies et schéma d'administration .....	29
2.8.1. Posologies en IV discontinue [16] .....	29
2.8.2. Administration en IV continue .....	29
2.8.3. Adaptation posologique dans l'insuffisance rénale .....	30
2.9. Effets indésirables .....	30
2.10. Résistance .....	32
<b>DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE .....</b>	<b>33</b>
1. <b>OBJECTIF DE L'ÉTUDE .....</b>	34
2. <b>PATIENTS .....</b>	34
2.1. Période de recrutement .....	34
2.2. Protocoles de traitements anti infectieux .....	35
2.2.1. Service d'hématologie conventionnel .....	35
2.2.2. Service d'hématologie stérile .....	35
3. <b>MÉTHODES .....</b>	36
3.1. Recueil des données clinico-biologiques .....	36
3.2. Critères de sélection des patients étudiés .....	37
3.2.1. Rythme d'administration : IVC .....	37

3.2.2. Patients adultes .....	37
3.2.3. Neutropénie fébrile .....	37
3.3. Conditions analytiques .....	38
3.3.1. Prélèvement .....	38
3.3.2. Préparation de l'échantillon .....	38
3.3.3. HPLC .....	39
3.4. Exploitation des données recueillies .....	39
3.4.1. Estimation de la clairance de la créatinine .....	39
3.4.2. Calcul de la clairance totale de la ceftazidime $Cl_{cefta}$ .....	40
3.4.3. Analyse statistique des résultats .....	40
<b>4. RÉSULTATS .....</b>	<b>41</b>
4.1. Caractéristiques des 67 patients .....	41
4.1.1. Données démographiques .....	41
4.1.2. Hémopathies malignes .....	41
4.1.3. Rythme d'administration de la ceftazidime .....	42
4.1.4. Circonstances cliniques d'instauration du traitement .....	43
4.2. Sélection des patients .....	43
4.3. Caractéristiques des 41 patients sélectionnés .....	44
4.3.1. Données démographiques .....	44
4.3.2. Hémopathies malignes .....	45
4.4. Résultats pharmacologiques .....	47
4.4.1. Concentration plasmatique moyenne de la ceftazidime .....	48
4.4.2. Clairance totale moyenne .....	48
4.4.3. Influence potentielle des paramètres sur la pharmacocinétique de la ceftazidime .....	49
4.4.3.1. Hémopathie sous-jacente .....	49
4.4.3.2. Nombre de leucocytes sanguins .....	50
4.4.3.3. Clairance de la créatinine .....	50
4.5. Résultats bactériologiques .....	52
4.5.1. Répartition entre bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif .....	54
4.5.2. Espèces identifiées .....	55
4.5.3. Comparaison des CMI aux concentrations plasmatiques .....	56
4.6. Résultats cliniques .....	57
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>58</b>
5.1. Patients étudiés .....	58
5.2. Ecologie bactérienne en hématologie au CHU de Nantes .....	59
5.3. Pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients en neutropénie fébrile .....	59
5.4. Détermination d'une concentration plasmatique cible de ceftazidime .....	61
5.4. Justification du suivi thérapeutique .....	62
5.5. Nécessité d'une adaptation posologique .....	62
5.6. Perspectives d'avenir .....	63
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
<b><i>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</i></b>	<b>67</b>
<b><i>LISTE DES FIGURES .....</i></b>	<b>70</b>
<b><i>LISTE DES TABLEAUX .....</i></b>	<b>72</b>
<b><i>ANNEXES .....</i></b>	<b>74</b>
<b><i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</i></b>	<b>84</b>

## *INTRODUCTION*

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est un outil nécessaire au clinicien pour garantir l'efficacité et la tolérance de l'antibiothérapie. Certains antibiotiques, comme les aminosides, sont classiquement dosés en routine. Le STP de ces antibiotiques permet au médecin d'adapter la posologie afin de garantir l'efficacité du traitement par ces antibiotiques et d'éviter leur toxicité.

Le STP peut aussi s'avérer nécessaire pour contrôler l'efficacité d'autres antibiotiques dans certains groupes de patients :

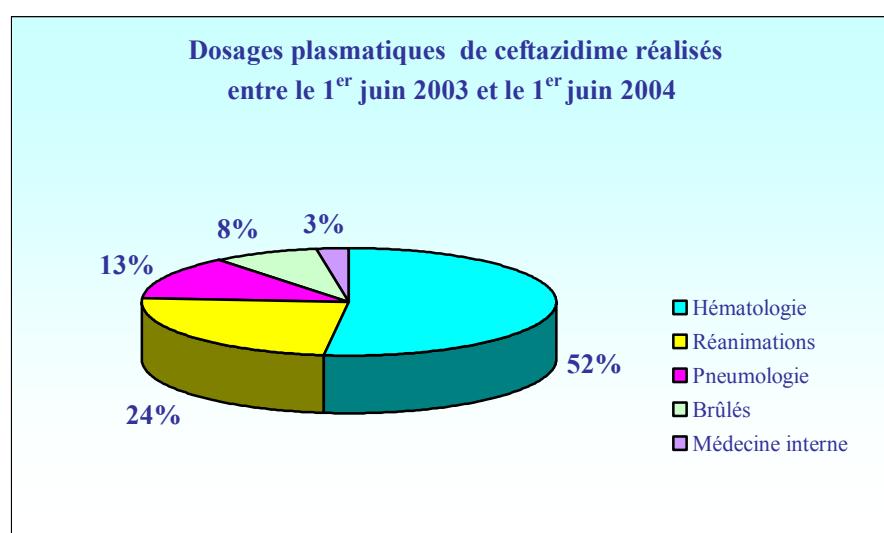
- lorsque les paramètres pharmacocinétiques diffèrent significativement de ceux observés chez les volontaires sains
- lorsque le pronostic vital est rapidement mis en jeu

Ainsi, le dosage plasmatique de la ceftazidime peut être très utile à la prise en charge anti-infectieuse des patients brûlés, ou atteints de mucoviscidose.

Dans cette optique, des dosages plasmatiques de ceftazidime sont réalisés en routine au laboratoire de pharmacologie du CHU de Nantes.

Les principaux services hospitaliers prescripteurs de ce dosage sont l'hématologie adulte, les réanimations, la pneumologie, et les brûlés.

**Figure 1 : Services prescripteurs des dosages plasmatiques de ceftazidime**



En hématologie, le STP de la ceftazidime est essentiellement réalisé chez des patients en neutropénie ou aplasie fébrile, recevant de la ceftazidime en traitement probabiliste. Peu de données pharmacologiques ont été publiées concernant cet antibiotique dans cette population de patients. Ce travail consiste donc en l'étude rétrospective du suivi thérapeutique de la ceftazidime, réalisé entre le 1<sup>er</sup> juin 2003 et le 31 mai 2005, chez les patients hospitalisés en hématologie. L'objectif principal de cette étude est de déterminer un intervalle cible de concentrations plasmatiques, adapté aux patients neutropéniques fébriles. Cet intervalle doit prendre en compte les données pharmacologiques, bactériologiques et cliniques, retrouvées dans cet échantillon de patients, pour garantir une « couverture » antibiotique adaptée à la situation clinique de ces patients. Le second objectif de cette étude est de déterminer quels facteurs physiopathologiques influencent la pharmacocinétique de la ceftazidime chez ces patients. La synthèse des résultats bactériologiques permet de déterminer quelles sont les bactéries responsables d'infections chez les neutropéniques fébriles et donne une idée de l'écologie locale dans le service d'hématologie du CHU de Nantes.

Ces éléments devraient permettre de faciliter l'adaptation posologique de la ceftazidime au cours des épisodes neutropéniques fébriles, des patients hospitalisés en hématologie.

En première partie seront développées les généralités bibliographiques concernant la neutropénie fébrile et la ceftazidime, qui constituent le prérequis de cette étude.

L'étude, en elle-même, fera l'objet d'une seconde partie.

*PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS BIBLIOGRAPHIQUES*

## 1. LA NEUTROPENIE FEBRILE

### 1.1. Définition

La neutropénie fébrile se caractérise par la présence d'une fièvre lors d'un épisode neutropénique.

La neutropénie correspond à une concentration sanguine en polynucléaires neutrophiles (PNN)  $<500$  cellules/mm<sup>3</sup> (soit  $0,5 \cdot 10^9/L$ ).

On parlera aussi de neutropénie pour un nombre de polynucléaires neutrophiles  $<1000$  cellules/mm<sup>3</sup> (soit  $1 \cdot 10^9/L$ ), lorsqu'une décroissance rapide de ce nombre à moins de 500 cellules/mm<sup>3</sup> est prévue au cours d'une chimiothérapie. [1]

La fièvre est définie par une température corporelle buccale  $\geq 38,3^\circ C$  en prise unique, ou à une température corporelle buccale  $\geq 38,0^\circ C$  sur une durée  $>1h$ .

### 1.2. Contexte clinique en hématologie

#### 1.2.1. Etiologies des neutropénies

La neutropénie peut être liée directement à l'hémopathie maligne sous-jacente, lorsque l'envahissement médullaire par les cellules tumorales empêche une hématopoïèse efficace. Elle peut être observée dans les leucémies aiguës (LA), les myélomes multiples (MM), les lymphomes, les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), les leucémies myéloïdes chroniques (LMC)... [2]

Mais, le plus souvent, la neutropénie est la conséquence des thérapies immunosuppressives employées pour traiter l'hémopathie maligne, notamment les chimiothérapies et les conditionnements de greffes de moelles osseuses. [3]

Si la généralisation de l'emploi des chimiothérapies hautes doses a permis d'obtenir de meilleurs résultats dans le traitement de ces pathologies, elle a aussi accentué la fréquence, la sévérité et la durée des neutropénies. [4]

### **1.2.2. Etiologies des épisodes fébriles lors des neutropénies**

Le plus souvent, la présence d'une infection chez un patient neutropénique se traduit par une fièvre isolée sans aucun signe de foyer infectieux. [5]

Cependant, la réciproque n'est pas vraie et on estime, selon les sources, que 30 à 50% seulement des épisodes fébriles correspondent à des infections microbiologiquement documentées. [4]

La moitié au moins de ces épisodes fébriles ne trouvent aucune explication claire et plusieurs hypothèses sont proposées :

- une réaction spécifique à un médicament ou à un produit sanguin
- une infection non bactérienne : virale ou fongique, dont la documentation est plus tardive
- une infection bactérienne, mais non détectable par les hémocultures pratiquées en routine, en raison d'un faible inoculum. Il a été démontré que l'animal neutropénique s'infecte à partir d'un inoculum bactérien plus faible que l'animal non neutropénique. Les techniques de biologie moléculaire devraient permettre de préciser ce point dans les prochaines années. [6]

### **1.2.3. Facteurs favorisant l'infection lors des hémopathies malignes**

#### **1.2.3.1. La neutropénie en elle-même**

De nos jours, l'infection reste la plus importante cause de mortalité chez les malades granulopéniques. [7]

Parmi les facteurs qui favorisent l'infection chez les patients cancéreux en général, la neutropénie est le plus fréquent. [8]

Les polynucléaires neutrophiles sont des éléments cellulaires « clé » dans l'immunité non spécifique. Ils assurent la phagocytose des microorganismes. Le capital enzymatique (myéloperoxydases, lysozyme, hydrolases acides...) de leurs granulations permet la destruction de nombreux agents pathogènes. Les PNN jouent aussi un rôle dans les étapes de l'activation du complément.

La neutropénie et les dysfonctions des neutrophiles lors des hémopathies malignes induisent donc une grande susceptibilité de ces patients aux infections bactériennes et fongiques.

En l'absence d'un traitement antibiotique probabiliste instauré dès les premières heures de l'épisode fébrile, le taux de mortalité est très élevé chez les patients cancéreux et neutropéniques, notamment en cas de bactériémies à bacille Gram négatif où la mortalité moyenne peut atteindre 40%. [5, 7, 9]

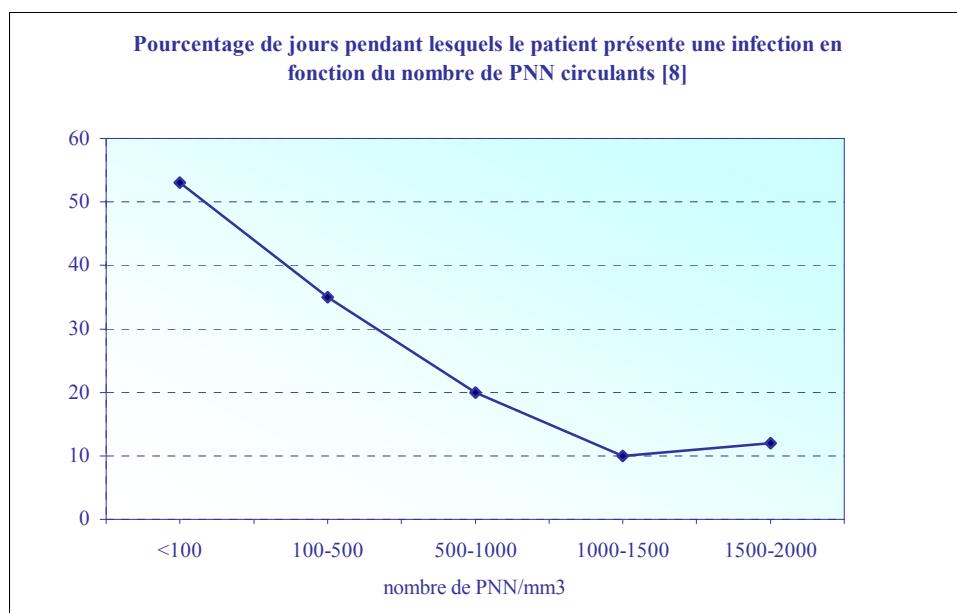
Jusqu'à la fin des années soixante, les septicémies à *Pseudomonas aeruginosa* entraînaient chez ces malades le décès dans tous les cas avec une médiane de survie inférieure à 3 jours. [7]

### 1.2.3.2. Profondeur et durée de la neutropénie

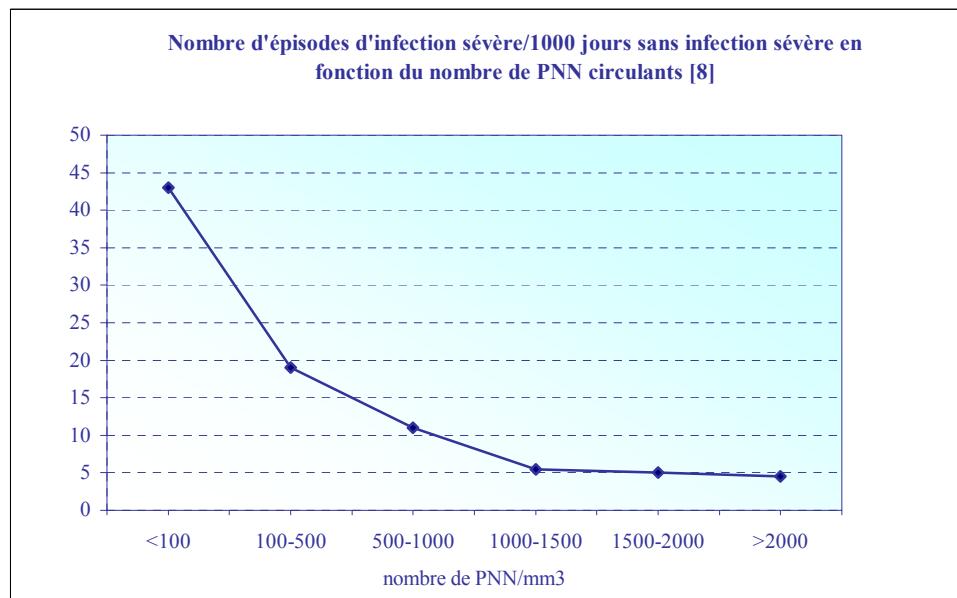
Le risque infectieux est proportionnel à l'importance de la neutropénie, déjà présent pour un chiffre de PNN de  $500/\text{mm}^3$ , il devient très important au dessous de  $100/\text{mm}^3$ . Lorsque le chiffre de PNN descend en dessous de  $500-1000/\text{mm}^3$  l'incidence des infections sévères, le nombre de jours sous antibiotiques et le nombre de jours de fièvre, augmentent. [2, 7]

Les travaux de Bodey et al. publiés en 1966, ont mis en évidence le lien entre la neutropénie et l'incidence et la sévérité des infections, chez des patients atteints de leucémie aiguë. [8]

**Figure 2 : Influence du nombre de PNN circulants sur la durée de l'infection**



**Figure 3: Influence du nombre de PNN circulants sur la sévérité de l'infection**



Dans l'étude de Bodey publiée en 1966, l'incidence des infections sévères est de 14% quand les PNN descendent en dessous de 500-1000/mm<sup>3</sup> et atteint 60%, pour les patients en rémission, lorsque ce chiffre chute en dessous de 100/mm<sup>3</sup>. [8]

La durée de la neutropénie et la rapidité dans la décroissance du chiffre de PNN sont aussi des facteurs qui conditionnent la fréquence et la sévérité des infections. Lorsque la granulopénie sévère (<100/mm<sup>3</sup>) persiste plus de 3 semaines, l'incidence de l'infection est de 100%. Un chiffre de PNN inférieur au seuil de 500/ mm<sup>3</sup> pendant plus de 10 jours est un facteur de risque majeur d'infection, en terme de fréquence et de sévérité. [8, 10]

#### **1.2.3.3. Dysfonction de l'immunité cellulaire**

Une déficience de l'immunité à médiation cellulaire peut être observée dans certaines hémopathies malignes touchant la lignée lymphocytaire T, comme la maladie de Hodgkin, la leucémie aiguë lymphoïde (LAL) et la LLC. Cette déficience peut aussi être liée au traitement immunosupresseur, en effet la ciclosporine, le tacrolimus, l'azathioprine et les corticoïdes induisent une dépression de cette fonction. Certains cytostatiques, comme la fludarabine, et l'irradiation inhibent également cette voie de l'immunité. Les patients atteints de ces pathologies ou recevant ces traitements sont particulièrement sensibles aux infections à germes intracellulaires. [11]

#### **1.2.3.4. Dysfonction de l'immunité humorale**

Le myélome multiple (MM), la macroglobulinémie de Waldenström (MW), certaines LLC et la maladie des chaînes lourdes induisent la prolifération d'un clone de plasmocytes dans la lignée lymphocytaire B. Ce phénomène empêche la synthèse normale des immunoglobulines et l'hypogammaglobulinémie observée est liée à une forte incidence des infections, notamment par des bactéries encapsulées comme le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* (défaut d'opsonisation). [11]

#### **1.2.3.5. Splénectomie**

Physiologiquement, la rate intervient dans l'immunité cellulaire et humorale, notamment pour l'élimination des germes peu ou pas opsonisés. La splénectomie, parfois pratiquée chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin, prédispose ces patients à des infections sévères notamment à pneumocoque, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Babesia*, et *Capnocytophaga*. [11]

#### **1.2.3.6. Agents cytotoxiques et radiations**

Les agents chimiothérapeutiques favorisent le développement des infections en intervenant à plusieurs niveaux.

Ils présentent souvent une toxicité médullaire qui provoque une neutropénie, et induit une grande susceptibilité des patients aux infections. Ils peuvent aussi inhiber la réaction immunitaire à médiation cellulaire ou humorale, comme nous l'avons vu précédemment.

De nombreux cytostatiques induisent une lésion de la muqueuse gastro-intestinale, provoquant des mucites et des diarrhées. Les muqueuses fragilisées ne jouent plus leur rôle de barrière vis-à-vis des micro-organismes, et constituent des portes d'entrée vers les tissus et la circulation sanguine pour les bactéries de la flore commensale. [11] Les bactériémies observées en post-chimiothérapie sont donc fréquentes et les germes en cause sont souvent issus de la flore endogène.

Les radiations inhibent l'immunité à médiation cellulaire et provoquent des lésions tissulaires locales, qui peuvent induire des infections secondaires.

#### **1.2.3.7. Cathéters vasculaires à demeure**

L'emploi des cathéters veineux centraux implantés s'est généralisé pour faciliter notamment l'administration des chimiothérapies. Ces cathéters sont, le plus souvent, laissés en place plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Ils créent une porte d'entrée pour les germes cutanés avec un accès direct à la circulation sanguine. Il s'agit le plus souvent d'infections bactériennes à Gram positif et fongiques à *Candida*. [11]

### **1.3. Epidémiologie**

#### **1.3.1. Infections bactériennes**

Les neutropénies fébriles documentées correspondent à des septicémies bactériennes pour la majeure partie d'entre elles.

Les facteurs précédemment cités, favorisent les infections d'origine endogène et iatrogène, d'autant plus que pour un même patient plusieurs de ces facteurs peuvent être associés.

En effet les agents pathogènes retrouvés chez ces patients, sont le plus souvent des bactéries commensales, du tractus gastro-intestinal principalement, de l'appareil respiratoire, urinaire ou de la peau. [7]

Lorsque le patient est hospitalisé pendant une longue période, son tube digestif et sa peau sont souvent colonisés par des bactéries pathogènes de l'environnement hospitalier (*Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*). La présence de nombreuses « portes d'entrée » (lésions muqueuses post-chimiothérapie, cathéter à demeure...) favorisent l'apparition d'infections sévères à germe résistant. Le risque d'infection par des bactéries nosocomiales multi résistantes, croît avec la durée du séjour en milieu hospitalier. [3]

Parmi les fièvres microbiologiquement documentées (soit 30 à 50%), la proportion de bacilles à Gram négatif (BGN) par rapport aux cocci à Gram positif (CGP) s'est inversée au cours des dix dernières années. [1, 12]

Dans les années 1960, 1970 et 1980, les BGN aérobies étaient les germes les plus souvent représentés chez les patients neutropéniques fébriles *Pseudomonas aeruginosa* était isolé dans 60 à 80% des épisodes fébriles documentés, avec une mortalité associée particulièrement importante. [2] Parmi les BGN, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* sont les espèces les plus fréquemment isolées. **[ANNEXE 1]**

**Tableau I: Bactéries isolées dans les quatre études de l'EORTC Antimicrobial Therapy Project Group [5] :**

<b>Microorganismes</b>	<b>Etude I 1978</b>	<b>Etude II 1980</b>	<b>Etude III 1982</b>	<b>Etude IV 1986</b>
<b>Gram -</b>	(103) <b>68%</b>	(74) <b>64%</b>	(57) <b>57%</b>	(129) <b>57%</b>
<b>Gram +</b>	(42) <b>28%</b>	(37) <b>32%</b>	(37) <b>37%</b>	(90) <b>40%</b>
<b>Candida sp.</b>	(7) <b>5%</b>	(4) <b>4%</b>	(5) <b>5%</b>	(6) <b>3%</b>
<b>Total</b>	152	115	99	225

Les études multicentriques à large échelle menées par le groupe EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ont montré que la proportion de septicémies mono bactériennes à CGP a augmenté de 29% en 1973 à 69% en 1993. [13] Au CHU de Nantes, sur la même période, l'évolution a été globalement la même, en faveur des bactéries à Gram positif.

A la fin des années 1990, le pourcentage d'infections documentées à CGP était de 60 à 70% selon les centres, mais dans certains centres le pourcentage d'infections à BGN était en augmentation. [1, 2]

Parmi ces CGP, les staphylocoques à coagulase négative, et *Staphylococcus aureus* sont les plus représentés. Les streptocoques sont en nette progression en terme de fréquence, notamment ceux de la flore buccale : *Streptococcus mitis*, *oralis*, *salivarius*, et *millerei*. Ces streptocoques peuvent induire un syndrome proche du syndrome du choc toxique (SCT), associant fièvre, hypotension, rash cutané diffus, et un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Un taux de mortalité non négligeable de 6 à 30% a été observé dans ce SCT. [2]

Les entérocoques sont également plus fréquemment retrouvés chez le neutropénique fébrile, le plus souvent comme bactérie de colonisation, ou réellement en tant que pathogènes. L'espèce la plus fréquente est *Enterococcus faecium* avant *Enterococcus faecalis* [2]

Cette évolution pose le problème d'une résistance croissante de ces entérocoques à la vancomycine. Le taux de mortalité chez un patient neutropénique développant une septicémie à entérocoque résistant à la vancomycine étant évalué à plus de 70%. [2]

Les autres bactéries à Gram positif responsables d'infections chez les malades granulopéniques ne représentent que 5% de bactéries isolées dans cette situation.

Cette évolution vers une plus forte fréquence de bactéries Gram plus est sans doute plurifactorielle. L'instauration de protocoles d'antibiothérapie probabiliste à large spectre couvrant peu les CGP, l'emploi à large échelle des cathéters veineux centraux, et l'augmentation de la fréquence des mucites chimio-induites, font partie des facteurs cités par les différents auteurs pour expliquer cette évolution. [2]

### **1.3.2. Infections fongiques [12]**

Les infections fongiques sont fréquemment la conséquence d'une neutropénie prolongée dans le temps. Elles surviennent classiquement lors des leucémies et des greffes de moelles osseuses, lorsque le patient subit une aplasie prolongée. Une infection fongique est suspectée lorsque le patient reste fébrile 5 à 7 jours sous antibiotiques.

*Candida albicans* et non *albicans*, *Aspergillus* sont les fungi les plus fréquemment identifiés. Les progrès récents dans la thérapeutique antifongique permettent maintenant un meilleur pronostic des septicémies à levure. Certains champignons sont actuellement émergents, comme *Fusarium*, *Mucor* et *Trichosporon*.

### **1.3.3. Infections virales [1]**

Elles ne sont en général envisagées qu'en troisième hypothèse pour justifier une fièvre qui n'a cédée ni à l'antibiothérapie, ni à l'emploi des antifongiques. Cependant, elles peuvent être suspectées plus rapidement si le patient présente des lésions cutanées évocatrices.

Les Herpès Simplex Virus 1 et 2 (HSV1 et HSV2) et le Varicelle Zona Virus (VZV) sont les plus souvent identifiés dans ce contexte.

Le Cyto Mégalo Virus (CMV) est plus fréquemment évoqué en cas de greffe de moelle osseuse.

Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) et les virus Influenza sont parfois responsables d'infection et de fièvre chez le patient neutropénique, lors d'épidémies locales.

## **1.4. Prise en charge anti-infectieuse**

### **1.4.1. Antibiothérapie précoce à large spectre**

Le mauvais pronostic associé aux septicémies à BGN, ainsi que leur rapidité d'évolution chez les patients en neutropénie, a suggéré la prise en charge systématique de tout épisode fébrile par un traitement antibiotique probabiliste chez ces patients. [8]

A la suite des travaux de Schimpff en 1971, la plupart des auteurs ont validé cette pratique. [2]

Les recommandations 2002 de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) mentionnent la nécessité de placer rapidement sous antibiothérapie probabiliste tout patient neutropénique qui présente une fièvre ou tout autre signe d'infection. [1]

Dans la pratique actuelle, la prise en charge antibiotique de ces patients en cas de fièvre est considérée comme une véritable urgence médicale. Le traitement est à instaurer juste après les prélèvements microbiologiques et au plus tard dans les 6 à 8 heures qui suivent la constatation de la fièvre. La voie utilisée est principalement la voie intraveineuse (IV), et les posologies pratiquées sont le plus souvent les posologies maximales recommandées.

Les prélèvements microbiologiques ne doivent pas retarder la mise en route du traitement. La documentation microbiologique étant issue, dans 95% des cas, des hémocultures, en dehors de celles-ci et du prélèvement d'un foyer supposé infecté, l'utilité des prélèvements multiples est contestée. [6]

## 1.4.2. Choix du protocole antibiotique

### 1.4.2.1. Evolution depuis les années 70 [2,8]

L'association d'un aminoside et d'une pénicilline à visée anti-pseudomonas était considérée comme le protocole antibiotique adéquat en 1971, avec un taux global de réponses de 60 à 70%. Pendant les dix années qui ont suivi, de nombreuses études ont été réalisées, en utilisant différents aminosides (gentamicine, amikacine, tobramycine, nétilmicine), et différentes pénicillines anti-pseudomonas (ticarcilline, pipéracilline, mezlocilline) ou différentes combinaisons de  $\beta$ -lactamine/inhibiteur de  $\beta$ -lactamase (ticarcilline/acide clavulanique, pipéracilline/tazobactam). Aucune association n'a réellement démontré de nette supériorité par rapport aux autres en terme d'efficacité. L'avantage de ces associations est qu'elles diminuent le risque d'émergence de souches résistantes, au moins en théorie. Le principal inconvénient de ces associations est l'utilisation sur une longue période des aminosides avec un risque d'oto- et de néphrotoxicité nécessitant une adaptation posologique et un suivi thérapeutique rigoureux.

Dans les années 80, l'apparition des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (ceftazidime, céfèpime) et des carbapénèmes (imipénème, méropénème), molécules particulièrement actives sur les BGN aérobies comme *P. aeruginosa* et sur certaines souches de CGP, a étoffé l'arsenal antibiotique et a permis le recours à des monothérapies, limitant l'emploi des aminosides. La ceftazidime a été employée en monothérapie et comparée à son association avec un aminoside. L'efficacité était comparable, sauf pour les septicémies à BGN aérobies, pour lesquelles l'association synergique a donné de meilleurs résultats.

L'imipénème et le méropénème ont donné de très bons résultats, employés en monothérapie. L'association de l'imipénème à un aminoside n'a pas démontré d'amélioration en terme d'efficacité.

Cependant, les études concernant ces derniers protocoles sont peu nombreuses, et représentent des effectifs faibles. L'emploi de monothérapies en première intention est controversé, car il pourrait induire des résistances aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et aux carbapénèmes. [2] A la fin des années 90, l'épidémiologie ayant évolué en faveur des cocci à Gram positif, plusieurs groupes ont tenté d'évaluer l'utilisation d'une antibiothérapie empirique anti CGP comportant de la vancomycine, en première ligne. Pour certains groupes, les résultats ont été plutôt satisfaisants, avec apyrexie rapide et diminution des infections sévères, alors que pour les autres l'association précoce de la vancomycine n'a pas montré d'amélioration clinique réelle. Globalement, l'introduction précoce de vancomycine dans le protocole d'antibiothérapie probabiliste n'a, pour le moment, pas donné les résultats escomptés. [9]

#### 1.4.2.2. Recommandations actuelles [2]

En 2002, l'IDSA a publié une mise à jour des recommandations pour l'emploi des anti-infectieux chez les patients neutropéniques atteints de cancer. Ces recommandations donnent des principes généraux de traitement tout en demandant aux praticiens de tenir compte de l'écologie et des résistances bactériennes locales, ainsi que du terrain particulier du patient (allergie, insuffisance rénale...).

Depuis 1997, date de la précédente publication de ces mêmes recommandations, la prise en charge a évolué. Il est maintenant conseillé au médecin d'évaluer la situation clinique dans laquelle se trouve le patient en terme de risque infectieux, par rapport aux facteurs de risque pronostique retrouvés chez ce patient.

Le malade est considéré à faible risque s'il correspond aux critères suivants :

(Liste non exhaustive)

PNN $\geq$ 100 /mm<sup>3</sup>

- monocytes  $\geq$ 100 /mm<sup>3</sup>
- radiologie des poumons normale
- pas d'insuffisance hépatique ou rénale
- durée de neutropénie < 7 jours
- sortie de neutropénie attendue en moins de 10 jours
- absence d'infection sur un cathéter intra veineux
- cancer en rémission partielle ou complète
- fièvre < 39,0°C
- pas de signes de confusion ou d'altération mentale
- pas de signes apparents d'autres pathologies
- âge < 60 ans
- ...

Lorsque le patient est considéré à faible risque, il peut être traité par voie orale à son domicile. L'antibiothérapie alors conseillée consiste en l'association de la ciprofloxacine et de l'amoxicilline/acide clavulanique. La voie orale présente plusieurs avantages : le traitement peut être conduit facilement au domicile du patient, sans l'utilisation d'un cathéter. Le patient est donc moins exposé aux infections iatrogènes et nosocomiales liées aux soins en milieu hospitalier. D'autre part le coût, de l'antibiothérapie per os est nettement inférieur par rapport à la voie IV.

Ce traitement au domicile du patient n'est cependant possible que dans un contexte socio-familial favorable et dans la perspective d'une hospitalisation rapide en urgence en cas de fièvre persistance ou d'altération de l'état général du patient. Quand la voie orale est rendue impossible par une mucite chez un patient à faible risque, le protocole antibiotique utilisé en IV ne nécessite pas de vancomycine et est choisi entre deux options: soit une monothérapie avec emploi de céfèpime, ceftazidime ou d'un carbapénème, soit une association entre un aminoside et une de ces trois molécules.

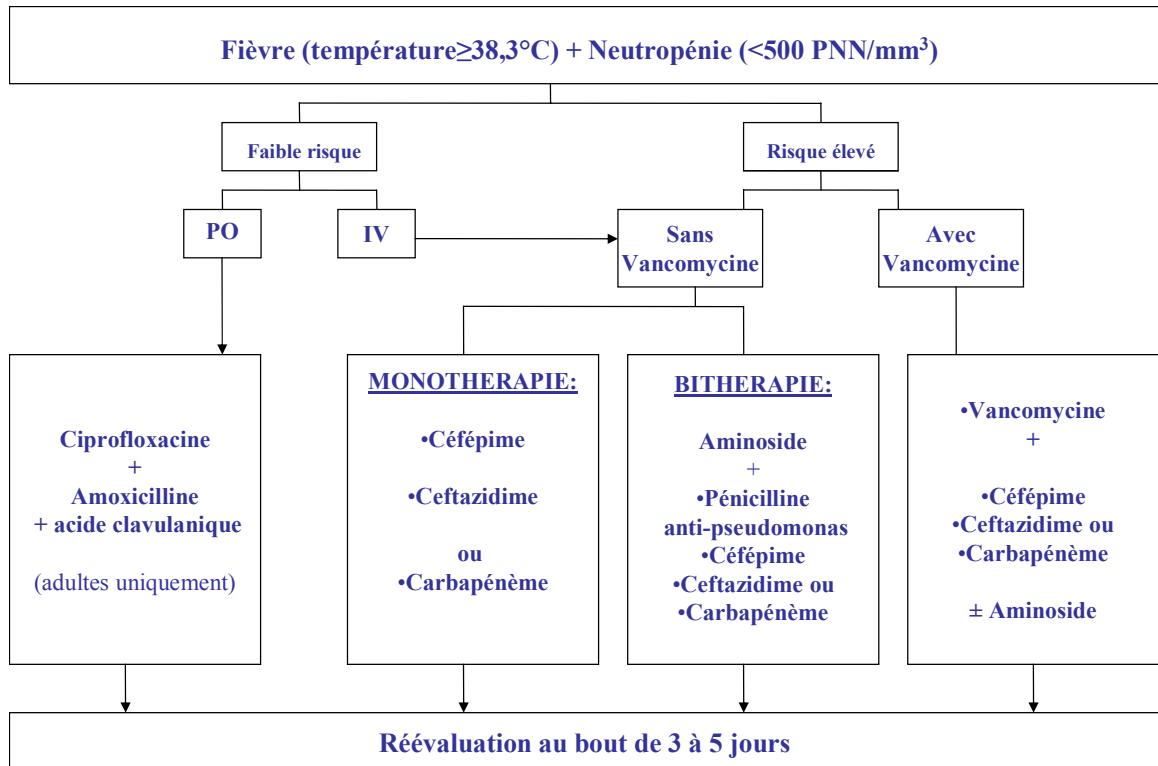
Les patients considérés à haut risque, c'est-à-dire ceux qui ne correspondent pas aux critères cités plus haut, sont traités d'emblée par la voie IV. Pour ces patients, l'IDSA recommande aux cliniciens de discuter l'emploi de la vancomycine lors du traitement initial. En effet chez des patients fragilisés, une infection à *Streptococcus viridans* peut être fulgurante et mortelle en moins de 24h. Si la plupart des souches sont sensibles au céfèpime et aux carbapénèmes, certaines souches de cette espèce sont résistantes ou tolérantes aux pénicillines, résistantes à la ceftazidime. Dans les centres où des *Streptococcus viridans* résistants ont déjà été identifiés, l'emploi de la vancomycine dans l'antibiothérapie initiale est donc justifié.

Elle est dans ce cas associée au céfèpime, à la ceftazidime ou à un carbapénème; et éventuellement à un aminoside. Il est recommandé que la vancomycine soit arrêtée au bout de 24 à 48h dans le cas où une infection à *S. viridans* ou à un autre CGP résistant n'est pas mise en évidence. Outre le facteur « centre », la vancomycine peut se justifier en première intention dans les situations cliniques suivantes :

- suspicion d'infection sévère sur cathéter, cliniquement documentée
- colonisation connue à pneumocoque résistant aux pénicillines et aux céphalosporines, ou à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)
- résultat préliminaire d'hémoculture positif à bactérie Gram positif, avant l'identification finale et l'antibiogramme validés
- hypotension ou défaillance cardiovasculaire

Ces recommandations sont résumées dans un algorithme de prise en charge initiale des patients neutropéniques fébriles. [1]

**Figure 4 : Algorithme de prise en charge initiale des patients cancéreux en NF [1]**



Dans tous les cas l'antibiothérapie choisie initialement est à réévaluer au bout de 3 à 5 jours.

Si le patient est apyrétique au bout de 3 à 5 jours, se pose la question de la durée de l'antibiothérapie ainsi engagée. Lorsqu'une bactérie a été identifiée, l'association antibiotique choisie peut être modifiée pour être adaptée à la sensibilité de ce germe.

En l'absence de documentation, le traitement initial est poursuivi tel quel. Quand l'apyraxie est obtenue en quelques jours, la durée de l'antibiothérapie est au minimum de 7 jours, jusqu'à la documentation de l'éradication du germe identifié, et de préférence jusqu'à ce que le taux de PNN soit redevenu supérieur à 500/mm<sup>3</sup>. Dans certains cas, les antibiotiques peuvent être arrêtés avant la sortie de neutropénie, si le patient ne présente aucun facteur de risque de réinfection (mucite, cathéter infecté, ulcérations, saignements...), et à la condition d'une étroite surveillance médicale.

Si le patient reste fébrile plus de 3 jours, son état doit être réévalué par le médecin pour déterminer si un changement d'antibiothérapie est nécessaire en fonction des résultats microbiologiques, ou de la documentation clinique ou radiologique d'un foyer infectieux, obtenus pendant ces 3 jours. Trois choix sont alors envisageables : soit continuer la même antibiothérapie, changer le traitement initial probabiliste ou alors ajouter au traitement de départ un antibiotique supplémentaire, ou un antifongique.

Le traitement initial peut être poursuivi, si aucune documentation supplémentaire n'a été mise en évidence, si l'état du patient est stable, ou si la durée attendue de la neutropénie est relativement courte. Il peut être modifié dans le cas contraire, ou si le patient jugé à faible risque infectieux peut poursuivre une antibiothérapie par voie orale.

La troisième alternative consiste à ajouter aux antibiotiques, un antifongique, le plus souvent l'amphotéricine B ou le fluconazole, lorsque la fièvre persiste. Des études ont montré que plus d'un tiers des patients neutropéniques fébriles non répondeurs à une semaine d'antibiothérapie à large spectre présentent une infection systémique d'origine fongique.

Les antiviraux ne sont recommandés que si une infection virale a été cliniquement (lésions cutanées, contexte épidémique) ou microbiologiquement documentée. Le plus souvent, l'aciclovir IV est utilisé pour éradiquer les virus herpès simplex ou varicelle/zona.

Les facteurs de croissance hématopoïétique de la lignée neutrophile (filgrastim, lenograstim) peuvent être utilisés comme thérapeutique adjuvante, de manière à réduire la durée de la neutropénie. Leur effet sur la durée de la fièvre, la durée de l'antibiothérapie ou la mortalité associée aux neutropénies fébriles, n'ayant pas été réellement prouvé, les recommandations de l'IDSA mentionnent qu'ils ne doivent pas être systématiquement utilisés en routine.

Leur emploi devrait donc être réservé aux situations à risque, en cas de pneumonie, d'hypotension, de cellulites ou de sinusites sévères, d'infections fongiques systémiques ou de défaillance multi viscérale après septicémie.

La transfusion de granulocytes a été pratiquée à titre expérimental, dans le but de réduire de risque infectieux lors des neutropénies sévères et prolongées. Certains auteurs évoquent son utilité lors d'infections documentées à bactérie multi résistante, ou lors d'infections fongiques incontrôlées. [1] En France, cette pratique a été rapidement abandonnée au profit des injections de facteurs de croissance hématopoïétiques.

## 2. LA CEFTAZIDIME

### 2.1. Historique

La ceftazidime a été commercialisée pour la première fois en Grande Bretagne en 1983. Elle a donc été introduite dans l'arsenal anti-infectieux mondial après le céfotaxime (1980) et l'acide clavulanique (1981).

En France, cet antibiotique a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1985. [16]

### 2.2. Classification

La ceftazidime est un antibiotique de la famille des bétalactamines qui appartient au groupe des céphalosporines de 3ème génération (C3G) comme le céfotaxime et la ceftriaxone.

La particularité de ce groupe est de posséder un spectre élargi aux bactéries Gram négatif et une moindre activité sur les Gram positif par rapport aux 1ère et 2ème générations. [17]

### [ANNEXE 2]

### 2.3. Mécanisme d'action

Comme les autres céphalosporines, la ceftazidime inhibe les enzymes (transpeptidase et D-alanine carboxypeptidase) responsables de l'intégration des peptidoglycanes au niveau de la paroi bactérienne. Par liaison à ces enzymes appelées aussi PLP (protéines liant la pénicilline) ou PBP (penicillin-binding proteins), elle provoque la lyse des cellules bactériennes et bloque ainsi leur croissance (antibiotique bactéricide et bactériostatique). [17]

## 2.4. Relation structures activité

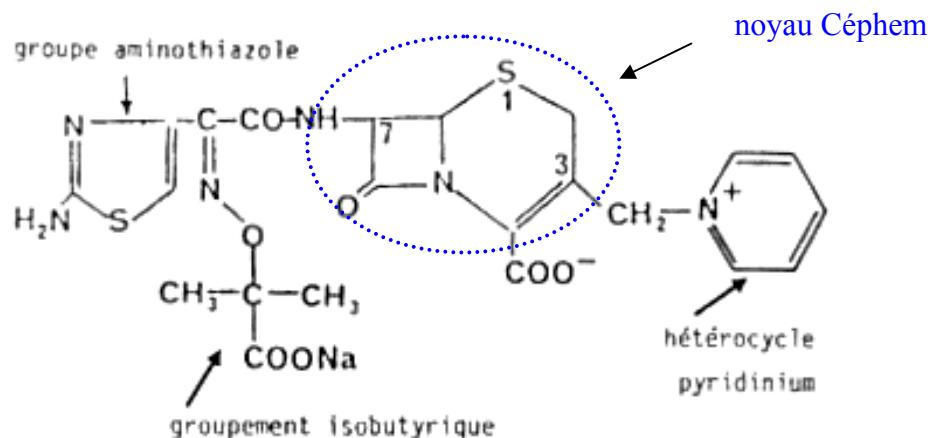
### 2.4.1. Structure commune aux céphalosporines

La structure de la ceftazidime dérive du noyau  $\beta$ lactame commun à toutes les  $\beta$ lactamines.

L'accolement du noyau dihydrothiazine au noyau  $\beta$ lactame caractérise la structure des céphalosporines. Les variations structurales portées sur le noyau dihydrothiazine caractérisent des sous-classes de céphalosporines : cépham, céphem, oxacépham...

La ceftazidime ou (Z)-(7R)-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methyl ethoxyimino) acetamido]-3-(1-pyridinométhyl)-3-**céphem**-4-carboxylate pentahydrate, dérive comme la nomenclature l'indique du noyau céphem. Les substitutions apportées en C<sub>3</sub> et C<sub>7</sub> de ce noyau céphem confèrent respectivement des propriétés pharmacologiques et antibactériennes différentes aux céphalosporines. [17, 18]

Figure 5 : Structure chimique de la ceftazidime : [18]



#### **2.4.2. Substitution en position 7 du noyau céphem**

La ceftazidime, comme presque toutes les autres céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, possède un noyau aminothiazole en position 7, qui lui confère une forte affinité pour les PLP des bactéries à Gram négatif. L'originalité de cette molécule est apportée par le remplacement du groupe méthoxyimine par un groupement isobutyrique, qui lui confère une affinité sélective des PLP 3 et 1a d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* contrairement aux PLP 4, 5 et 6. La PLP 3 étant responsable de la formation des septums de division, la croissance bactérienne est inhibée et on observe des formes filamenteuses.

Ce groupement caractéristique confère à la molécule une puissante activité anti- *Pseudomonas* par diminution de la perméabilité chez ces bactéries.

Cette substitution par un groupement isobutyrique donne également à la ceftazidime un faible « pouvoir inducteur » des βlactamases inductibles, comme celles produites par *Enterobacter* ou *Serratia* sp. . [17, 18]

#### **2.4.3. Substitution en position 3 du noyau céphem**

La position C<sub>3</sub> du céphem de la ceftazidime est occupée par un pyridinium, qui permet à la molécule une pénétration intra bactérienne très rapide. Cette substitution serait aussi responsable du faible « pouvoir inducteur » vis-à-vis des βlactamases, cité ci-dessus. [17, 18]

### **2.5. Spectre d'activité antibactérienne**

La ceftazidime possède une activité antibactérienne comparable à celle des autres C3G sur de nombreuses espèces bactériennes et notamment les BGN, avec cependant une extension du spectre vers les *Pseudomonas* et les *Acinetobacter*, en terme de perméabilité de la paroi bactérienne et de stabilité aux βlactamases. Cette molécule est fortement active contre les streptocoques des groupes A et B, et sur les pneumocoques. En revanche, elle est modérément active sur les bactéries à Gram positif, moins active que la céfaloquine sur les staphylocoques, et totalement inactive sur les SARM. [18] **[ANNEXE 3]**

Les concentrations critiques séparant les souches "sensibles" des souches "intermédiaires" et "résistantes" sont les suivantes: CMI S ≤ 8 mg/L et CMI R > 32 mg/L. [17]

Les bactéries résistantes sont les suivantes : certaines aérobies à Gram positif comme les entérocoques, les *Listeria*, et les SARM; certaines aérobies à Gram négatif comme *Stenotrophomonas maltophilia*; et des anaérobies : *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*. *Acinetobacter baumannii* et les Staphylocoques méti-S sont inconstamment sensibles. [16]

## 2.6. Indications de l'AMM

Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftazidime y compris les méningites, notamment à *Pseudomonas*, mais à l'exclusion de celles à *Listeria monocytogenes*. [16]

En pratique, la ceftazidime est utilisée dans le traitement des infections nosocomiales ; qu'elles soient pulmonaires, urinaires, cutanées ou qu'elles atteignent les tissus mous. Elle est en principe réservée au traitement d'infections sévères et/ou d'infections chez des patients fragilisés ; notamment les bactériémies et septicémies de l'adulte, les infections respiratoires des patients atteints de mucoviscidose et les otites moyennes chroniques. Elle peut aussi être utilisée, en association, pour le traitement probabiliste des sepsis néonatals et, seule ou associée, pour le traitement des neutropénies fébriles.

## 2.7. Données pharmacocinétiques

### 2.7.1. Chez le volontaire sain [16,17]

Résorption:

La ceftazidime est détruite par l'acidité gastrique, elle est donc utilisable uniquement par voie parentérale : intramusculaire ou intraveineuse.

En administration intramusculaire, la ceftazidime est complètement résorbée.

### Distribution:

Cette molécule possède une bonne diffusion au niveau des tissus et des liquides biologiques. Elle est faiblement fixée aux protéines plasmatiques (taux de liaison compris entre 10-17%). Les concentrations de ceftazidime dans les tissus et les liquides biologiques sont les suivantes:

**Tableau II : Concentrations de ceftazidime dans les tissus et les liquides biologiques**

Tissus ou liquides	Dose et voie d'administration	Délai entre l'administration et le dosage	Concentration moyenne (mg/L ou mg/kg)
LCR normal	2 g IV	1 h	< 1
LCR inflammatoire	2 g IV	1 h	10,6 (0,8 à 18)
Parenchyme pulmonaire	1 g IM	2 h	11,6
Muqueuse bronchique	1 g IM	1 h	7,1
Liquide pleural	2 g IV	4 h	28
Liquide péritonéal	2 g IV	1 h	27,6
Lymphe	1 g IV	2,3 h	24
Os	2 g IV	1 h	28,6
Lait maternel	2 g IV	1 h	5,2
Placenta	2 g IV	1 h	12

La ceftazidime diffuse particulièrement bien dans la peau, même en cas de brûlure ou de nécrose. Elle possède aussi une bonne diffusion dans le pancréas.

Les concentrations sériques maximales (C<sub>max</sub>) moyennes sont les suivantes chez l'adulte (volontaire sain):

**Tableau III : Concentrations plasmatiques maximales en fonction de la dose et de la voie d'administration**

Voie d'administration	Dose	Valeur moyenne de C <sub>max</sub> (mg/L)
IM (intramusculaire)	1g	29 à 39
IV directe	250mg	26
	500 mg	57
	1g	110
Perfusion courte ( 20 minutes )	1g	59 à 83
	2g	159 à 185
Perfusion continue	3g	11 à 30
	4g	19 à 34
	6g	23 à 43

La C<sub>max</sub> après administration en perfusion IV est 2 à 4 fois supérieure en moyenne, à celle obtenue en injection IM.

Le volume de distribution à l'équilibre est de 0,2 à 0,3 L/kg, soit 17 litres en moyenne.

### Métabolisation et élimination:

Aucun métabolite de la ceftazidime n'a jamais été identifié. La ceftazidime est excrétée majoritairement ( $>95\%$ ) par le rein sous sa forme initiale, presque qu'exclusivement par filtration glomérulaire. Aux doses usuelles, cet antibiotique ne s'accumule pas lors d'administrations réitérées chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Toute diminution ou augmentation de la fonction rénale influence donc l'excrétion de la molécule. La demi-vie d'élimination est de 2 heures en moyenne et ne varie ni avec la voie d'injection, ni avec la dose, quel que soit le solvant. La clairance totale est comprise en moyenne entre 98 et 122 millilitres par minute.

### **[ANNEXE 4]**

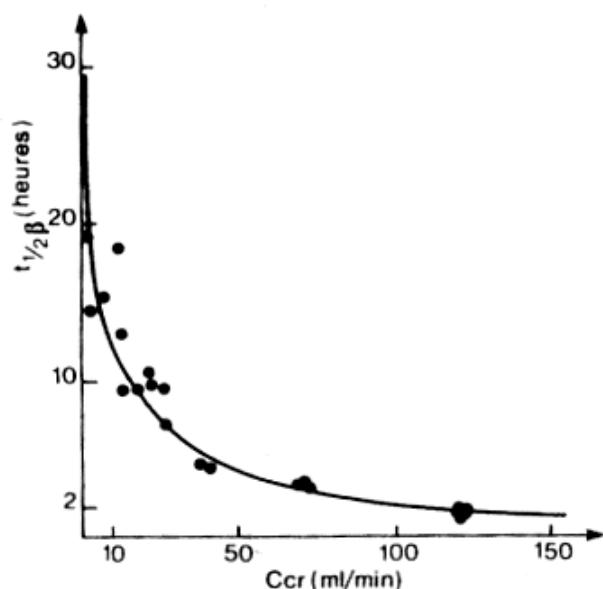
#### **2.7.2. Chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé**

La ceftazidime étant éliminée par filtration glomérulaire, toute atteinte rénale qu'elle soit liée à l'âge ou à une toxicité médicamenteuse, induit un risque d'accumulation de la molécule dans l'organisme. [17] En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie et l'aire sous la courbe sont significativement augmentées. [20]

Certaines études ont montré une corrélation entre les demi-vie d'élimination de la ceftazidime et la clairance de la créatinine des patients : plus la clairance de la créatinine endogène diminue plus la demi-vie d'élimination de la ceftazidime est élevée. [19, 20]

La demi-vie d'élimination peut atteindre jusqu'à 25 heures dans l'anurie. [16]

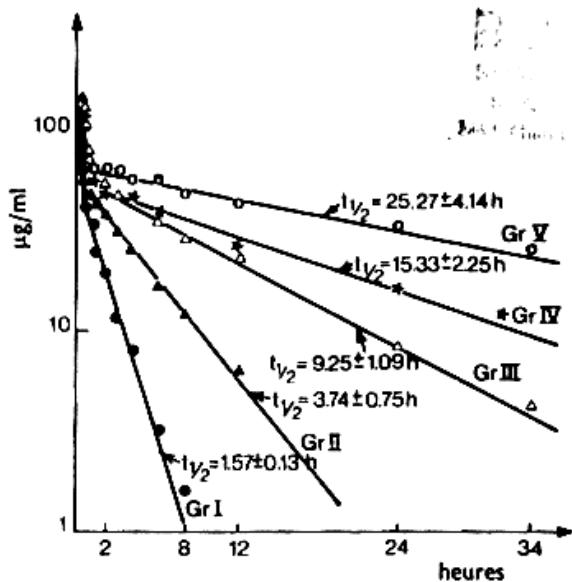
**Figure 6 : Corrélation entre la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2\beta}$ ) de la ceftazidime et la clairance de la créatinine(Ccr) : [20]**



En l'absence d'adaptation posologique, la ceftazidime s'accumule dans l'organisme du patient insuffisant rénal et les concentrations plasmatiques peuvent être très élevées.

**Figure 7 : Evolution des concentrations plasmatiques ( $\mu\text{g/mL}$ ) de ceftazidime en fonction du temps (heures) chez des sujets à fonction rénale normale (groupe I) et des malades atteints à des degrés croissants d'insuffisance rénale (groupes II, III, IV) : [20]**

Gr I : patients témoins  
 GrII :  $30 < \text{Ccr} < 80 \text{ mL/min}$   
 GrIII :  $10 < \text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$   
 GrIV :  $\text{Ccr} < 10 \text{ mL/min}$   
 Gr V : patients hémodialysés



Il convient donc d'adapter la dose journalière et l'intervalle entre les injections de ceftazidime en fonction de la clairance de la créatinine du patient, selon le tableau proposé par le Vidal. [16] La ceftazidime est épurée par hémodialyse, par hémodiafiltration et par dialyse péritonéale. La plasmaphérèse n'a en revanche pas d'incidence sur son élimination. [16,17]

### 2.7.3. Chez le patient atteint de mucoviscidose

Les patients atteints de mucoviscidose éliminent en général plus rapidement les  $\beta$ -lactamines que les volontaires sains. Ce fait a été observé pour la ceftazidime lors d'études menées au début des années 80, qui ont montré une clairance moyenne augmentée (142 à 316 mL/min/  $1,73\text{m}^2$ ) et une demi-vie d'élimination moyenne diminuée (1,0 à 1,7 h). [22]

Il semble qu'en fait le débit de filtration glomérulaire augmenté chez ces patients soit plus ou moins compensé par la résorption tubulaire, de telle sorte que la clairance est augmentée avec une variabilité interindividuelle importante. La posologie doit donc être adaptée pour chaque patient, elle correspond en général aux valeurs les plus élevées des posologies habituelles. [17]

#### **2.7.4. Chez le brûlé**

Chez les patients brûlés, la pharmacocinétique des antibiotiques administrés par voie générale présente une grande variabilité interindividuelle, en fonction de l'état clinique du patient (étendue de la surface brûlée et des oedèmes). Pour la ceftazidime, il semble que le volume de distribution soit augmenté et que les concentrations plasmatiques et tissulaires soient plus faibles que chez le volontaire sain pour une même posologie. [23]

Certaines études ont montré un volume de distribution et une clairance augmentés dans des proportions assez variables, avec une demi-vie elle aussi augmentée, ce qui pourrait s'expliquer par une distribution de la ceftazidime dans les oedèmes avec un relargage progressif dans le compartiment central. [24]

Ces patients ne représentant pas une population homogène, il convient de pratiquer un suivi thérapeutique rigoureux.

### **2.8. Posologies et schéma d'administration**

#### **2.8.1. Posologies en IV discontinue [16]**

Les données du RCP sont les suivantes pour l'adulte à fonction rénale normale:

3 g/jour en moyenne, soit 1 gramme toutes les 8 heures en administration discontinue.

La posologie peut être augmentée selon le germe en cause (en particulier *P aeruginosa*), selon le site de l'infection (en particulier le parenchyme pulmonaire), la pathologie sous-jacente et le degré d'immunodépression.

Elle doit être augmentée à 2 grammes, 3 fois par jour au cours des méningites à bactéries Gram négatif.

#### **2.8.2. Administration en IV continue**

La ceftazidime, comme les autres bétalactamines, a une bactéricidie « temps dépendante ». La perfusion en continue de la ceftazidime semble adaptée pour maintenir des concentrations plasmatiques supérieures à la CMI du germe sur une durée maximale. Des études comparatives menées sur des modèles in vitro [25] et animaux [26] ont permis de montrer que l'efficacité est équivalente entre les deux schémas d'administration, et que l'administration en IV continue permet de réduire la dose journalière administrée.

Plusieurs études, menées sur des patients présentant des infections sévères (mucoviscidose, patients de soins intensifs, neutropénies fébriles) ont donné les mêmes conclusions, et mis en évidence une plus grande praticité pour le personnel soignant, pour la voie IV continue.

En administration continue, la posologie est de 4 à 6 g/24h, précédée d'une dose de charge de 2 grammes, qui permet d'atteindre plus rapidement des concentrations efficaces.

L'administration continue n'a pas été étudiée dans le traitement des méningites ni chez l'enfant insuffisant rénal. [16]

### 2.8.3. Adaptation posologique dans l'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, selon le tableau suivant : [16]

**Tableau IV : Adaptation posologique dans l'insuffisance rénale**

<b>Clairance de la créatinine (mL/min)</b>	<b>Administration discontinue</b>	<b>Administration continue</b>
50 à 30	1 à 2 g/24heures	Dose de charge de 2g suivie de 1 à 3 g/24heures
30 à 15	1 g /24 heures	Dose de charge de 2 g suivie de 1 g/24heures
15 à 5	1 g/ 36 heures	Non évalué
<5	0,5 g/48heures	Non évalué
hémodialyse	1 g à la fin de chaque séance	Non évalué

## 2.9. Effets indésirables

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont des antibiotiques connus pour être globalement bien tolérés, surtout si on les compare sur ce point aux autres antibiotiques utilisés dans les infections sévères. La tolérance de la ceftazidime est globalement bonne; lors des études cliniques 26% des patients traités par la ceftazidime ont présenté des effets indésirables, mais seulement 9% ont été imputés à la ceftazidime. Ces effets ont conduit à l'arrêt du traitement dans 2 à 5% des cas. [17]

Les effets secondaires observés avec la ceftazidime sont ceux que l'on retrouve avec les autres céphalosporines. Des réactions d'hypersensibilité peuvent être observées, avec des manifestations cutanées (prurit, rash), locales (douleurs au point d'injection, phlébites), voire générales (choc anaphylactique, fièvre). Ces réactions allergiques sont assez rares avec la ceftazidime: l'incidence du choc anaphylactique étant en moyenne de 1 à 3% selon les études. Cependant toute réaction allergique à une céphalosporine chez un patient, contre-indique l'emploi de toutes les céphalosporines chez ce patient, en raison du risque de choc anaphylactique lié à une réaction croisée. La ceftazidime peut provoquer des manifestations digestives à titre de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Celles-ci sont retrouvées en moyenne chez moins de 2% des patients. Des manifestations neurologiques ont été observées chez 1 à 2% des patients, dont des maux de tête, des paresthésies transitoires, des vertiges, voire des convulsions, elles correspondent à une activité neuro-excitatrice commune avec les autres C3G. Des troubles hématologiques sont possibles: des éosinophilies, des thrombocytoSES, des thrombopénies, des leucopénies, et des agranulocytoses ont été rapportées. En théorie, comme les autres céphalosporines, la ceftazidime peut induire des néphrites interstitielles. Cependant, les études n'ont pas montré de néphrotoxicité majeure imputable à la ceftazidime. [17]

Les données des études cliniques correspondent le plus souvent à des patients jeunes dont la fonction rénale est normale. On ne peut donc pas connaître l'incidence des effets indésirables de la ceftazidime chez les insuffisants rénaux et les patients âgés. Les effets indésirables dose-dépendants pourraient être nettement majorés par l'accumulation de la molécule dans l'organisme de ces patients, en l'absence d'une adaptation posologique adéquate. Des convulsions ont été rapportées lors de surdosages en ceftazidime et en céfèpime notamment chez des patients insuffisants rénaux. [27, 28] D'autre part, quand la ceftazidime est administrée à des patients insuffisants rénaux, on observe une diminution de leur taux de filtration glomérulaire, qui laisse supposer une certaine toxicité rénale. [19,20]

## 2.10. Résistance

La résistance des BGN à la ceftazidime correspond à la sécrétion par la bactérie d'une  $\beta$ lactamase, qui peut être constitutive (gène chromosomique) ou acquise (gène plasmidique). Les bactéries des genres : *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et *Morganella* sont capables de produire une céphalosporinase constitutive inductible. Celle-ci est synthétisée à bas niveau par la bactérie, mais en présence de certains agents antibiotiques, la synthèse est déréprimée et l'enzyme est produite en grande quantité. La bactérie devient alors résistante à la plupart des  $\beta$ lactamines. Des mutations spontanées peuvent induire chez ces bactéries une synthèse à haut niveau de la céphalosporinase, on parle alors de mutant déréprimé. L'utilisation massive des C3G induit une augmentation de la résistance de ces germes aux céphalosporines et donc à la ceftazidime.

20 à 40% des souches d' *Enterobacter* sont à ce jour résistantes.

D'autres  $\beta$ lactamases sont véhiculées par des plasmides, comme TEM, SHV et OXA, qui hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Cette résistance plasmidique est variable selon les pays et les régions. A Nantes, elle est peu fréquente et concerne moins de 1% des souches de BGN.

*DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE*

## 1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Le but de cette étude est de déterminer une valeur cible pour la concentration plasmatique de ceftazidime, administrée en IVC, chez les patients neutropéniques fébriles hospitalisés en hématologie.

Cette valeur optimale doit intégrer plusieurs composantes pour être pertinente : elle doit être la résultante des données pharmacocinétiques et bactériologiques retrouvées dans cette population de patients.

Cette étude doit permettre de mettre en évidence quels facteurs cliniques et biologiques modifient la concentration plasmatique de la ceftazidime. Elle a aussi pour but de déterminer quelles bactéries sont le plus souvent associées aux neutropénies fébriles dans le service d'hématologie du CHU de Nantes (écologie locale).

Cette valeur cible pour la concentration plasmatique de ceftazidime, permettra au clinicien d'ajuster la posologie administrée, pour obtenir la meilleure efficacité antibactérienne.

## 2. PATIENTS

Le service d'hématologie du CHU de Nantes comprend deux unités d'hospitalisation et un hôpital de jour. Les patients sont répartis entre les deux secteurs d'hospitalisation en fonction de leur degré d'aplasie. Les patients pour lesquels on prévoit une aplasie sévère et prolongée sont hospitalisés en secteur stérile dans le but de limiter le risque infectieux. Dans ce service sont effectués les chimiothérapies fortes doses et les conditionnements de greffes de moelles osseuses pour les patients atteints de LAM. Les malades traités par des chimiothérapies curatives dans les hémopathies plus chroniques, comme les myélomes, les LMC, les LLC et les lymphomes, sont hospitalisés en unité conventionnelle.

### 2.1. Période de recrutement

Cette étude rassemble les données clinico-biologiques des patients hospitalisés dans les services d'hématologie conventionnelle et stérile, pour lesquels ont été pratiqués un ou plusieurs dosages plasmatiques de ceftazidime. Ces données ont été collectées rétrospectivement à partir des dosages pratiqués du 1<sup>er</sup> juin 2003 au 31 mai 2005, soit deux ans.

## 2.2. Protocoles de traitements anti infectieux

### 2.2.1. Service d'hématologie conventionnel

Globalement devant toute neutropénie fébrile, une antibiothérapie probabiliste est débutée dès que les prélèvements bactériologiques ont été pratiqués. Celle-ci est constituée d'une bithérapie choisie entre les deux possibilités suivantes :

- S'il n'y a pas de notion d'infection antérieure à BGN:

Céfèpime IV: 2g x 2 / 24h

Amikacine IV: 15 mg/kg/j en 2 perfusions/jour

- S'il y a des signes de choc septique, une infection antérieure documentée à BGN, à *P. aeruginosa*, ou identification de BGN dans les selles :

Ceftazidime: 4g / 24h en IVC

Amikacine IV : 15 mg/kg/j en 2 perfusions/jour

Lorsque l'apyrexie n'est pas obtenue au bout de 48 heures d'une de ces bithérapies, la vancomycine est ajoutée à cette bithérapie.

Après 48 heures de cette trithérapie, si la fièvre persiste encore, de l'amphotéricine B non liposomale est ajoutée. L'amphotéricine B liposomale est utilisée pour les patients insuffisants rénaux, ou lorsque de la ciclosporine est administrée simultanément.

### 2.2.2. Service d'hématologie stérile

Le protocole utilisé est globalement le même. La ceftazidime est utilisée lorsque le patient présente dans ses antécédents une infection documentée à BGN ou à pyocyanique, ou s'il a eu un dépistage positif à BGN ou *P. aeruginosa* dans les selles.

La principale différence repose sur la posologie de ceftazidime appliquée au secteur stérile, qui est de 6g / 24 h en IVC. Cette posologie, plus élevée qu'au secteur conventionnel, correspond à une décision prise dans le service en rapport avec le risque infectieux majeur chez les patients de l'unité stérile, qui subissent des aplasies sévères et prolongées. D'autre part, le choix de cette posologie fait suite à une étude locale, qui montrait une augmentation de la clairance et du volume de distribution de la vancomycine pour ces patients. [29]

### 3. MÉTHODES

#### 3.1. Recueil des données clinico-biologiques

L'étude du suivi thérapeutique est menée rétrospectivement par la collecte d'informations démographiques, cliniques et biologiques dans les dossiers cliniques des patients et sur les bons de demande de dosage de pharmacologie. Une fiche de recueil de données clinico-biologiques est remplie pour chacun des patients. **[ANNEXE 5]**

Les paramètres suivants sont relevés:

- données d'identification : initiales, numéro d'identifiant permanent (IPP), code d'unité fonctionnelle (UF), dates d'hospitalisation
- données démographiques : âge, sexe
- données biométriques : taille, poids
- données cliniques : hémopathie, type d'infection, changement de stratégie anti-infectieuse, complications, décès
- données thérapeutiques : date de début de traitement, posologie, mode d'administration de la ceftazidime
- résultats d'analyses pharmacologiques: concentrations plasmatiques de la ceftazidime
- résultats d'analyses bactériologiques : prélèvement, espèces identifiées, et antibiogrammes
- résultats d'analyses biochimiques : créatininémie, clairance de la créatinine mesurée
- résultats d'analyses hématologiques : nombre de leucocytes, de PNN, de plaquettes, et d'érythrocytes, taux d'hémoglobine

### **3.2. Critères de sélection des patients étudiés**

Pour pouvoir exploiter les données pharmacologiques correspondant à ces patients il convient de pratiquer une sélection, pour obtenir une cohorte de patients homogène.

#### **3.2.1. Rythme d'administration : IVC**

Le but principal de cette étude étant de déterminer quelle est la cible à atteindre en concentration plasmatique, la sélection se porte d'abord sur le rythme d'administration de la ceftazidime. On ne peut logiquement pas regrouper les données pharmacologiques des patients qui ont reçu la ceftazidime en IVC et en IV discontinue. Le rythme d'administration retenu est celui du protocole, c'est à dire la perfusion continue.

#### **3.2.2. Patients adultes**

Les enfants possèdent des caractéristiques pharmacocinétiques et immunitaires qui sont très différentes de celles des adultes. On peut penser que la susceptibilité à certaines bactéries n'est pas la même chez l'enfant, et que la pharmacocinétique de la ceftazidime peut être différente par rapport à l'adulte. Pour l'étude ne sont retenus que les patients adultes.

#### **3.2.3. Neutropénie fébrile**

Comme l'ont montré les travaux de Bodey, les patients neutropéniques et aplasiques possèdent une susceptibilité particulière vis à vis des infections. [8] On peut penser que chez ces patients à risque on retrouvera une proportion différente des espèces bactériennes identifiées. D'autre part, le nombre de leucocytes sanguins pourrait potentiellement être un facteur influençant la pharmacocinétique de la ceftazidime. On choisit donc de sélectionner pour l'étude les patients présentant une neutropénie ou une aplasie fébrile lors de l'hospitalisation où est pratiqué le dosage. Ne sont donc retenus que les patients présentant au moins un résultat de dosage associé à une neutropénie ou une aplasie.

### **3.3. Conditions analytiques**

#### **3.3.1. Prélèvement**

Le dosage de la ceftazidime est effectué sur un prélèvement de sang veineux recueilli dans un tube hépariné de 5 mL. Lors d'une administration en IVC, le temps de perfusion nécessaire pour atteindre le plateau de concentration ( $C_{ss}$ ) à l'état d'équilibre (steady-state) ne dépend que de la demi-vie du médicament. La concentration plasmatique à l'instant  $t$ ,  $C(t)$  est donnée par la relation suivante :  $C(t) = C_{ss} [1-(1/2)^n]$  où  $n = t/t_{1/2}$

Pour  $n = 4$ , la concentration plasmatique est égale à 94% de la concentration à l'équilibre  $C_{ss}$ .

Pour  $n = 5$ , la concentration plasmatique est égale à 97% de la concentration à l'équilibre  $C_{ss}$ .

Après un temps de perfusion de 5 fois la demi-vie, la concentration plasmatique mesurée représente une bonne estimation de la  $C_{ss}$ . [30]

La demi-vie de la ceftazidime chez le sujet sain est d'environ deux heures, elle est augmentée chez l'insuffisant rénal, et peut atteindre à l'extrême 25 heures chez le patient anurique. Il convient donc de respecter un délai compris entre 10 heures et 5 jours, en fonction du degré d'insuffisance rénale, entre l'initiation de la ceftazidime et le prélèvement.

#### **3.3.2. Préparation de l'échantillon**

La méthode de dosage employée a été adaptée d'après la méthode de JEHL *et al.* publiée en 1983. [31] Le plasma est récupéré pour la réalisation du dosage. La première étape consiste en une déprotéinisation d'1 mL de plasma par 1 mL d'acétonitrile. Les deux phases sont mises en contact et agitées au vortex pendant 2 minutes. 1,6 mL de surnageant sont prélevés, mis en présence de 8 mL de dichlorométhane dans une deuxième série de tubes. Les tubes sont agités horizontalement pendant 10 minutes, puis centrifugés à 3000 tours/min pendant 5 minutes. Cette étape correspond à un simple lavage. Il ne s'agit pas d'une extraction, l'emploi d'un étalon interne n'est donc pas indispensable. Le dosage est effectué par rapport à une gamme en surcharge réalisée dans les mêmes conditions. 50 $\mu$ L de la phase aqueuse surnageante obtenue sont injectés en Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC).

### 3.3.3. HPLC

La ceftazidime est dosée en routine en HPLC avec détection en UV à 255 nm. La colonne utilisée est une C18 Nucleosil de Colochrom (dimensions : 15cm, 5µm). La phase mobile est constituée d'un mélange de 100 mL d'eau distillée, 18 mL d'acétonitrile, et 50 mL d'un tampon Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,1 N ajusté à pH 2,5. La séparation est effectuée avec un débit constant de phase mobile de 1,3 mL/minute, sous une pression de 140 bars.

Avec ces paramètres, le temps de rétention de la ceftazidime est de 6 minutes. Le temps global d'analyse par échantillon est de 10 minutes.

La limite de quantification par cette méthode est de 0,5 mg/l, et la limite de linéarité est de 20 mg/l. Cette méthode est exacte (inexactitude < 3%) et précise (imprécision < 6%).

## 3.4. Exploitation des données recueillies

### 3.4.1. Estimation de la clairance de la créatinine

Lors du recueil des données, la clairance de la créatinine mesurée a été relevée. Cette mesure a été pratiquée une ou plusieurs fois par hospitalisation en fonction des patients. Cependant, cette mesure nécessitant le recueil des urines de 24 heures n'est pas réalisable quotidiennement, et les dates auxquelles elle a été pratiquée, ne correspondent pas toujours aux dates de dosages de la ceftazidime. La créatininémie, par contre, a été mesurée quasi-quotidiennement. La clairance de la créatinine Cl<sub>créat</sub> a donc été estimée à partir de la créatininémie pour chaque patient aux dates correspondant aux dosages de ceftazidime.

La formule choisie pour l'estimation est celle de Cockcroft & Gault [32]

➤ pour les femmes :

$$Cl_{\text{creat}} \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)}] / [\text{créatininémie (\mu mol/l)} \times 0,8]$$

➤ pour les hommes :

$$Cl_{\text{creat}} \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)} \times 0,85] / [\text{créatininémie (\mu mol/l)} \times 0,8]$$

### **3.4.2. Calcul de la clairance totale de la ceftazidime $Cl_{cefta}$**

Lors d'une perfusion continue, à l'état d'équilibre, la concentration  $C_{ss}$  est atteinte et stable (plateau). La quantité de médicament entrant dans l'organisme compense la sortie de médicament par élimination. Le débit de perfusion  $Ro$  (mg/min) est alors égal au produit de la clairance totale de la ceftazidime  $Cl_{cefta}$  (l/min) et de  $C_{ss}$  (mg/l). A partir de la concentration plasmatique mesurée, qui correspond à une bonne estimation de  $C_{ss}$ , on peut donc calculer la clairance totale de la ceftazidime  $Cl_{cefta}$  [30]:

$$Cl_{cefta} \text{ (l/min)} = Ro \text{ (mg/min)} / C_{ss} \text{ (mg/l)}$$

Les données recueillies ne permettent pas le calcul du volume de distribution, car elles ne sont pas représentatives de la phase d'élimination.

### **3.4.3. Analyse statistique des résultats**

Les moyennes d'âge, de poids sont calculées pour chaque unité et pour l'ensemble des patients. Les moyennes retrouvées entre les deux secteurs sont comparées deux à deux par des tests de Student (t). Les pourcentages des différentes hémopathies sont calculés de façon globale et par service de manière à caractériser les patients étudiés. Les moyennes de concentration de la ceftazidime, de délai avant le premier prélèvement, de clairance de la créatinine estimée, de clairance totale de la ceftazidime, et de taux de leucocytes sont calculées en regroupant l'ensemble des résultats pour tous les patients, puis pour chaque service. Les moyennes des deux unités sont comparées par tests de Student (t).

Les patients sont ensuite répartis en 4 groupes selon l'hémopathie (LAM, lymphome, myélome ou autres hémopathies). Les moyennes de concentration plasmatique et de clairance totale de la ceftazidime obtenues pour chaque groupe sont comparées entre elles, par analyse de la variance, pour déterminer si le facteur « hémopathie » influence la concentration ou la clairance de la ceftazidime.

Pour déterminer si la clairance de la créatinine et/ou le nombre de leucocytes influencent la concentration et/ou la clairance de la ceftazidime, 4 tests de corrélation sont réalisés entre ces 4 paramètres.

Ensuite, pour chaque patient, les moyennes de chaque paramètre sont calculées.

Pour l'analyse des résultats de bactériologie, la concentration plasmatique moyenne est comparée aux CMI des germes identifiés pour chaque patient.

## 4. RÉSULTATS

Entre le 1<sup>er</sup> juin 2003 et le 31 mai 2005, 132 dosages plasmatiques de ceftazidime ont été réalisés pour l'hématologie. Ces dosages correspondent à 67 patients.

### 4.1. Caractéristiques des 67 patients

(Voir caractéristiques individuelles détaillées des patients en **[ANNEXES 6 & 7]**)

#### 4.1.1. Données démographiques

Tableau V : Données démographiques (sexe, âge) globales et par service des 67 patients (132 dosages)

	Secteur conventionnel	Secteur stérile	Global
<b>Effectif</b>	25	42	67
<b>Hommes</b>	17 (68%)	22 (52,4%)	39 (58,2%)
<b>Femmes</b>	8 (32%)	20 (47,6%)	28 (41,8%)
<b>Âge moyen</b>	<b>58 ± 13 ans</b>	<b>52 ± 14 ans</b>	<b>54 ± 14 ans</b>

On observe que les patients hospitalisés en secteur stérile sont en moyenne plus jeunes que les patients du secteur conventionnel. La présence d'un enfant de 10 ans parmi les patients du secteur stérile modifie assez peu cette moyenne (moyenne d'âge 53 ans vs 52).

Cet enfant ne sera pas retenu pour la suite de l'étude.

#### 4.1.2. Hémopathies malignes

Tableau VI: Répartition, globale et par service, des 67 patients entre les différentes hémopathies

	Secteur conventionnel	Secteur stérile	Global
<b>Myélome :</b>	<b>10 (40%)</b>	4 (9,5%)	14 (20,9%)
<b>Lymphome :</b>	<b>9 (36%)</b>	7 (16,7%)	16 (23,9%)
<b>LAM :</b>	<b>4 (16%)</b>	<b>24 (57,1%)</b>	<b>28 (41,8%)</b>
<b>Autres hémopathies :</b>	<b>2 (8%)</b>	<b>7 (16,7%)</b>	<b>9 (13,4%)</b>

Les patients hospitalisés en hématologie stérile sont en majorité atteints de LAM, alors qu'au secteur conventionnel on retrouve essentiellement des myélomes et des lymphomes.

Ces données concernant l'âge et les hémopathies des patients correspondent aux objectifs de chaque service. Au secteur stérile sont effectuées notamment les greffes de moelles osseuses dans le traitement des LAM chez des patients dont l'âge permet encore de les pratiquer. Au secteur conventionnel, sont traités des patients présentant des hémopathies d'évolution moins rapide, voire chronique ; il est donc logique d'observer dans ce service une moyenne d'âge plus élevée.

#### 4.1.3. Rythme d'administration de la ceftazidime

**Tableau VII: Répartition, globale et par service, des 67 patients entre les différents mode d'administration de la ceftazidime**

	<b>Secteur conventionnel</b>	<b>Secteur stérile</b>	<b>Global</b>
<b>Perfusion continue sur 24h</b>	<b>19 (76%)</b>	<b>42 (100%)</b>	<b>61 (91%)</b>
<b>En 3 perfusions courtes</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (4,5%)</b>
<b>Donnée manquante</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>0</b>	<b>3 (4,5%)</b>

La perfusion continue sur 24h de la ceftazidime s'est généralisée dans le service d'hématologie, puisqu'au moins 91% des patients ont été traités selon cette modalité d'administration. Parmi les trois patients qui ont reçu la ceftazidime en trois injection par jour, cette modalité d'administration se justifie pour une patiente, insuffisante rénale traitée par des séances d'hémodiafiltration. Dans les deux autres cas, aucune explication particulière n'a été retrouvée. Les trois patients qui ont reçu la ceftazidime en injection discontinue et les trois patients pour lesquels on ne connaît pas le mode d'administration ne sont pas inclus dans l'étude, car les valeurs de concentrations plasmatiques obtenues ne sont pas comparables en fonction du rythme d'administration. Ces six patients ne sont donc pas retenus pour la suite de l'étude.

#### 4.1.4. Circonstances cliniques d'instauration du traitement

**Tableau VIII: Circonstances cliniques d'initiation du traitement par la ceftazidime (67 patients)**

	<b>Secteur conventionnel</b>	<b>Secteur stérile</b>	<b>Global</b>
<b>NF ou AF</b>	<b>16 (64%)</b>	<b>26 (62%)</b>	<b>42 (62,7%)</b>
<b>Fièvre</b>	4 (16%)	5 (12%)	9 (13,4%)
<b>Foyer infectieux</b>	5 (20%)	11 (26%)	16 (23,9%)

La majorité des patients d'hématologie pour lesquels un dosage plasmatique est demandé (76%), ont reçu de la ceftazidime au cours d'un épisode d'aplasie ou de neutropénie fébrile; ou présentent une fièvre sans foyer infectieux. Pour la suite de l'étude, on ne retiendra que les patients qui ont présenté au moins un résultat de dosage de ceftazidime associé à une neutropénie ou une aplasie au décours de leur hospitalisation. Quinze patients sont exclus de l'étude pour cette raison.

#### 4.2. Sélection des patients

Parmi les 67 patients correspondant aux 132 dosages réalisés sur la période de deux années étudiées rétrospectivement, ne sont retenus que les adultes recevant la ceftazidime en IVC, en traitement d'une neutropénie fébrile.

Pour quatre patients, certaines données, comme le nombre de leucocytes à la date du dosage, ou la date précise d'initiation du traitement, ne sont pas retrouvées. L'absence de ces données ne permet pas de savoir si la valeur de concentration de ceftazidime obtenue lors du dosage est exploitable. Dans le doute, ces patients ne sont pas inclus dans la cohorte.

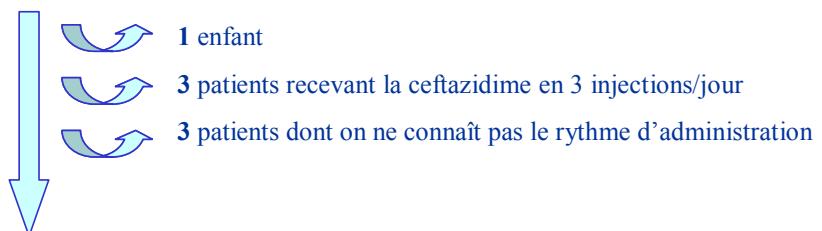
Au total, des 67 patients de départ, restent 41 patients qui forment une cohorte suffisamment homogène pour pouvoir interpréter les résultats de dosages de ceftazidime, et déterminer une concentration plasmatique cible.

**Figure 8 : Schéma récapitulatif de la sélection des patients**

**Période du 01/06/03 au 31/05/05**

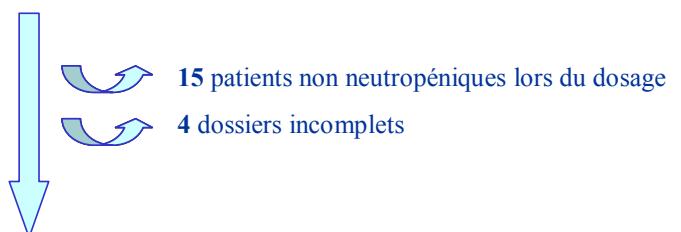
132 dosages de ceftazidime

**67 patients**



**60 patients**

adultes traités par perfusion continue sur 24h



**41 patients (83 dosages)**

retenus pour l'étude

### 4.3. Caractéristiques des 41 patients sélectionnés

#### 4.3.1. Données démographiques

**Tableau IX: Données démographiques (sex, âge, poids) globales et par service des 41 patients**

	<b>Secteur conventionnel</b>	<b>Secteur stérile</b>	<b>Global</b>
<b>Effectif</b>	10	31	41
<b>Hommes</b>	7 (70%)	15 (48,4%)	22 (53,7%)
<b>Femmes</b>	3 (30%)	16 (51,6%)	19 (46,3%)
<b>Âge moyen</b>	<b>59 ± 10 ans</b>	<b>52 ± 13 ans</b>	<b>54 ± 13 ans</b>
<b>Poids moyen</b>	<b>62 ± 10 Kg</b>	<b>72 ± 14 Kg</b>	<b>69 ± 13 Kg</b>

Lorsque l'on compare les moyennes d'âge entre les deux secteurs on s'aperçoit que la différence est significative ( $p<0.01$ ). Les patients du secteur stérile sont à priori plus jeunes que ceux du secteur conventionnel, ce qui correspond au rôle de chaque service : le secteur conventionnel prend en charge les hémopathies sous leur forme chronique au long cours, alors que le secteur stérile gère les greffes de moelle osseuse et les LA en phases aiguës, ce qui explique cette différence significative de l'âge moyen entre les deux secteurs.

En ce qui concerne le poids moyen, la différence observée est tout juste significative ( $p<0,05$ ) et la différence observée ne retrouve pas d'explication simple.

#### 4.3.2. Hémopathies malignes

**Tableau X: Répartition, globale et par service, des 41 patients entre les différentes hémopathies**

	<b>Secteur conventionnel</b>	<b>Secteur stérile</b>	<b>Global</b>
<b>Myélome</b>	<b>6 (60%)</b>	2 (6,5%)	8 (19,5%)
<b>Lymphome</b>	<b>3 (30%)</b>	5 (16,1%)	8 (19,5%)
<b>LAM</b>	-	<b>20 (64,5%)</b>	<b>20 (48,8%)</b>
<b>Autres hémopathies</b>	1 (10%)	4 (12,9%)	5 (12,2%)

On observe une majorité de LAM au secteur stérile et une majorité de lymphome et myélome au secteur conventionnel. Presque la moitié des patients étudiés sont atteints de LAM. Un test de  $KHI^2$  permettrait de comparer ces pourcentages, mais certains effectifs étant inférieurs à 5, les conclusions du test ne seraient de toute façon pas exploitables.

### 4.3.3. Posologies de traitement par la ceftazidime

Tableau XI : Répartition, globale et par service, des 41 patients entre les différentes posologies

Posologie	Secteur conventionnel		Secteur stérile		Global	
	Nombre de patients	Nombre de dosages	Nombre de patients	Nombre de dosages	Nombre de patients	Nombre de dosages
<b>2 g/jour</b>	1	4	1	1	2	5
<b>3 g/jour</b>	2	3	2	5	4	8
<b>4 g/jour</b>	8	9	2	2	10	11
<b>6 g/jour</b>	-	-	27	59	27	59
<b>Total</b>	11 <sup>(1)</sup>	16	32 <sup>(1)</sup>	67	43 <sup>(1)</sup>	83

<sup>(1)</sup> Dans chacun des secteurs, un patient a reçu deux posologies différentes.

La majorité des dosages de ceftazidime ont été pratiqués chez des patients traités à la posologie de 6 g/jour au secteur stérile.

#### 4.4. Résultats pharmacologiques

Les résultats de chaque paramètre sont exprimés sous la forme : moyenne  $\pm$  écart type [valeur maximale - valeur minimale].

Tableau XII: Valeurs moyennes des paramètres étudiés pour les 41 patients (83 dosages)

	<b>Secteur conventionnel (16 dosages)</b>	<b>Secteur stérile (67 dosages)</b>	<b>Test t</b>	<b>Global (83 dosages)</b>
<b>Délai moyen*</b>	$3 \pm 2$ jours [1-8]	$4 \pm 2$ jours [2-8]	NS	$4 \pm 2$ jours [1-8]
<b>Nombre de leucocytes</b>	$2,25 \pm 4,87$ G/l [0,06-17,9]	$1,62 \pm 7,52$ G/l [0,01-61,8]	NS	$1,74 \pm 7,07$ G/l [0,01-61,8]
<b>Créatinine plasmatique</b>	$123 \pm 77$ $\mu$ mol/l [35-267]	$71 \pm 35$ $\mu$ mol/l [38-234]	<b>P&lt;0,02</b>	$81 \pm 50$ $\mu$ mol/l [35-267]
<b>Clairance créatinine calculée</b>	$1,14 \pm 0,62$ ml/s [0,28-2,17]	$1,96 \pm 0,80$ ml/s [0,44-3,99]	<b>P&lt;0,001</b>	$1,80 \pm 0,83$ ml/s [0,28-3,99]
<b>Ceftazidime plasmatique</b>	$41,8 \pm 24,1$ mg/l [8-99,5]	$41,4 \pm 19,3$ mg/l [20,2-153,3]	NS	$41,4 \pm 20,2$ mg/l [8-153,3]
<b>Clairance ceftazidime</b>	$85 \pm 79$ l/min [14-347]	$110 \pm 46$ l/min [27-206]	NS	$105 \pm 54$ ml/min [14-347]

\* délai moyen entre le début de la perfusion de ceftazidime et le premier prélèvement

Les valeurs moyennes des paramètres par patient sont détaillées en annexe. **[ANNEXE 8]**

#### **4.4.1 Concentration plasmatique moyenne de la ceftazidime**

La moyenne obtenue pour tous les dosages est de 41,4 mg/l. On n'observe pas de différence significative entre les moyennes de concentration en ceftazidime obtenues dans les deux services d'hématologie alors que les posologies appliquées sont différentes. Les différences constatées entre les moyennes de clairance de la créatinine et de créatinine plasmatique, des deux secteurs, sont significatives. Les valeurs moyennes observées au secteur conventionnel correspondent à une insuffisance rénale, alors qu'au secteur stérile elles correspondent à une fonction rénale normale.

On observe une très forte dispersion des valeurs : l'écart type sur la moyenne générale des concentrations est d'environ 20mg/l. Il y a donc une forte variabilité dans les valeurs de concentration plasmatique mesurées chez ces patients, comme l'illustre l'écart entre la valeur minimale (8mg/l) et la valeur maximale (153mg/l). On observe aussi une forte dispersion sur les paramètres de la fonction rénale.

#### **4.4.2. Clairance totale moyenne**

La moyenne globale de la clairance totale de la ceftazidime est de 105 ml/minute. Les moyennes calculées « au conventionnel » semble plus faible que celle observée « au stérile », mais la différence observée n'est pas significative.

Comme pour la concentration plasmatique, la dispersion observée est très importante. L'élimination de la ceftazidime présente donc une variabilité importante chez les patients neutropéniques.

#### 4.4.3. Influence potentielle des paramètres sur la pharmacocinétique de la ceftazidime

##### 4.4.3.1. Hémopathie sous-jacente

Les moyennes de concentrations et de clairance de la ceftazidime sont calculées pour chaque sous-groupe de patients :

**Tableau XIII: Valeurs moyennes de la concentration et de la clairance totale de la ceftazidime en fonction de l'hémopathie (41 patients, 83 dosages)**

	Nombre de dosages effectués	Concentration plasmatique de ceftazidime moyenne (mg/l)	Clairance totale de la ceftazidime (ml/min)
<b>Myélome</b>	11	36,1	91,1
<b>Lymphome</b>	14	39,9	119,3
<b>LAM</b>	50	43,1	105,4
<b>Autres hémopathies</b>	8	40,9	95,6

Les moyennes obtenues dans chaque groupe de patients sont comparées, pour chaque paramètre, par analyse de la variance. Les différences observées ne sont pas significatives dans cet échantillon de patient. L'effectif de cet échantillon n'est peut être pas suffisant pour mettre en évidence une différence significative entre ces sous-groupes. Il semble que le type d'hémopathie sous-jacente n'ait pas d'influence sur la concentration et la clairance de la ceftazidime.

#### 4.4.3.2. Nombre de leucocytes sanguins

De manière à tester l'influence du taux sanguin de leucocytes sur la clairance totale et la concentration plasmatique de la ceftazidime, deux tests de corrélation sont réalisés.

**Tableau XIV: Recherche d'une corrélation entre la concentration plasmatique ou la clairance de la ceftazidime et le taux sanguin de leucocytes (41 patients, 83 dosages)**

	Coefficient de corrélation	r	p
<b>Test de corrélation :</b> <b>concentration plasmatique de ceftazidime et taux sanguin de leucocytes</b>	- 0,11		NS
<b>Test de corrélation :</b> <b>clairance de la ceftazidime et taux sanguin de leucocytes</b>	0,10		NS

Ces deux tests ne mettent pas en évidence de corrélation significative. Il semble donc que le taux sanguin de leucocytes n'ait pas d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de la ceftazidime.

#### 4.4.3.3. Clairance de la créatinine

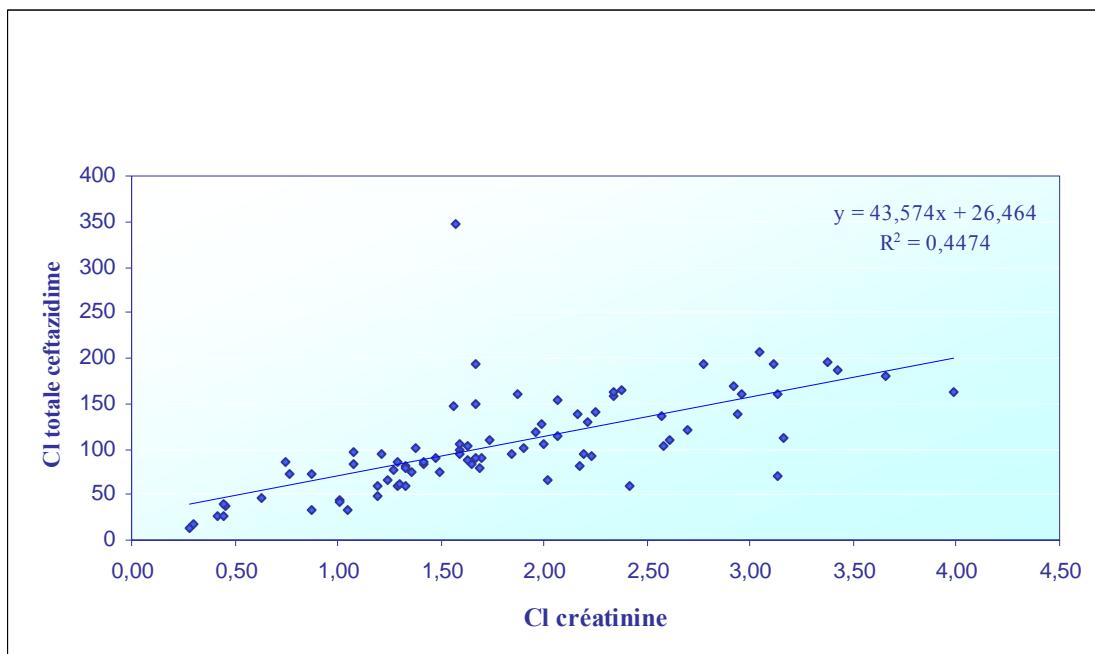
Pour tester l'influence de la clairance de la créatinine, on pratique deux autres tests de corrélation :

**Tableau XV: Recherche d'une corrélation entre la concentration plasmatique ou la clairance de la ceftazidime et la clairance de la créatinine (41 patients, 83 dosages)**

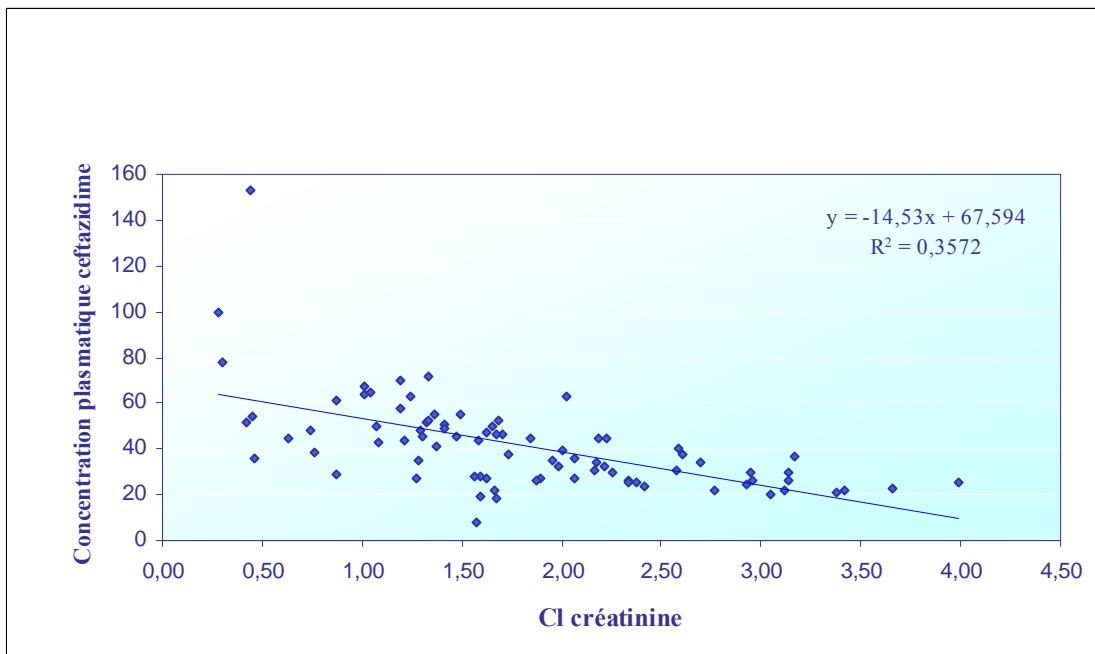
	Coefficient de corrélation	r	p
<b>Test de corrélation :</b> <b>concentration plasmatique de ceftazidime et clairance de la créatinine</b>	-0,60		<0,001
<b>Test de corrélation :</b> <b>clairance de la ceftazidime et clairance de la créatinine</b>	0,67		<0,001

La corrélation est nettement significative entre la concentration plasmatique de la ceftazidime et la clairance de la créatinine d'une part, et entre la clairance totale de la ceftazidime et la clairance de la créatinine d'autre part. La clairance de la créatinine influence donc nettement la concentration plasmatique et la clairance totale de la ceftazidime. La représentation graphique illustre bien ces corrélations :

**Figure 9 : Relation entre la clairance totale de la ceftazidime et la clairance de la créatinine calculée**



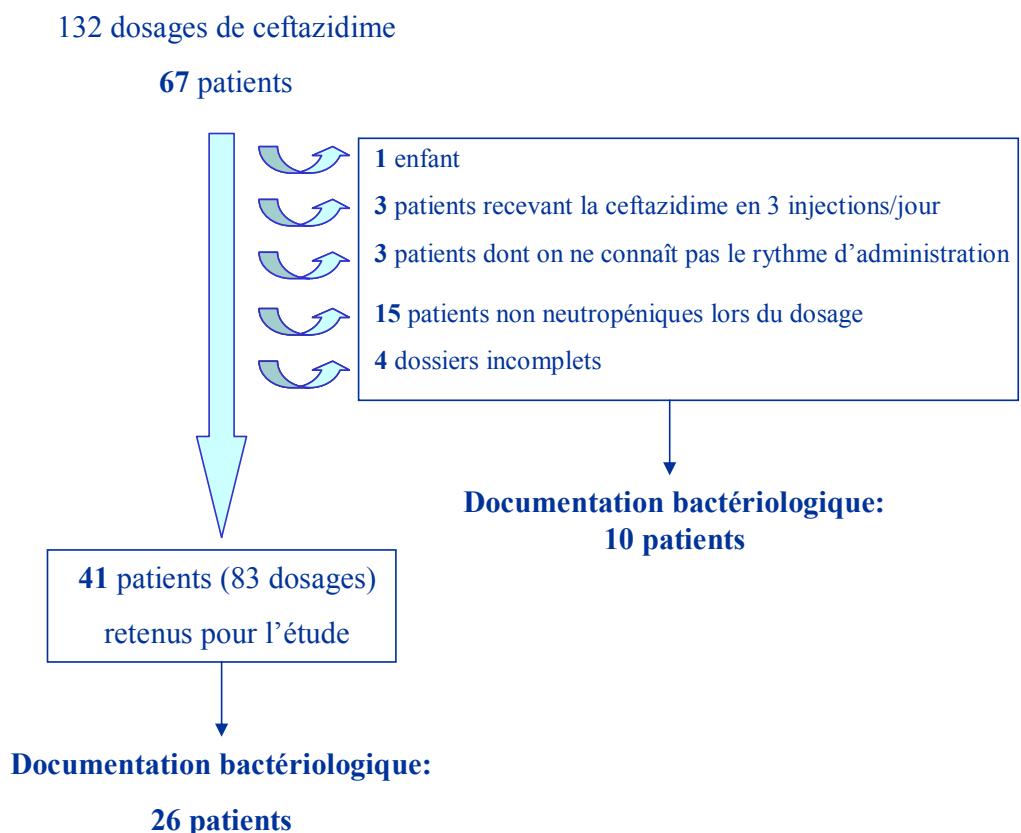
**Figure 10 : Relation entre la concentration plasmatique de la ceftazidime et la clairance de la créatinine calculée**



## 4.5. Résultats bactériologiques

Des prélèvements bactériologiques ont été effectués pour chacun des 67 patients. Parmi ces 67 patients, 36 ont eu des résultats bactériologiques, mettant en évidence une ou plusieurs espèces. Parmi les 41 patients retenus pour l'étude détaillée, des identifications bactériennes au cours d'un épisode de NF ont été obtenues pour 26 patients.

**Figure 11 : Schéma récapitulatif : patients présentant une documentation bactériologique**



Les espèces identifiées et leur CMI sont regroupées dans le tableau ci-dessous. Le rapport C/CMI permet de comparer la concentration plasmatique de ceftazidime à la CMI du germe isolé.

**Tableau XVI : Synthèse des résultats bactériologiques obtenus pour 26 des 41 patients retenus pour l'étude**

n°	Prélèvement	Bactérie identifiée lors de l'hospitalisation correspondant à l'épisode de NF	CMI ceftazidime (mg/l)	Concentration plasmatique moyenne ceftazidime (C) (mg/l)	C/CMI
15	selles hémocultures hémocultures	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O9 <i>S. warneri</i> <i>E. coli</i>	4 1	18,5 18,5	4,6
19	urines selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11 <i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	64 64	36,3 0,6	0,6
20	cathéter veineux	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O4	64	38,3	0,6
21	cathéter veineux	<i>Streptococcus mitis, sanguis, oralis</i>		34	
	hémocultures hémocultures	<i>Capnocytophaga sputigena</i> <i>E. coli</i>	1		34,0
23	selles	<i>P. aeruginosa</i> non agglutinable	2	26,1	13,1
28	selles selles pus cathéter veineux	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> sérovar O1 <i>Streptococcus agalactiae</i> B <i>Capnocytophaga ochracea</i>	1 4	36,7 9,2	36,7
30	liquide d'ulcérations génitales	<i>E. faecalis</i>		22,9	
31	selles selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O6 <i>P. aeruginosa</i> sérovar O1	2 4	44 11,0	22,0
33	urines	<i>E. coli</i>	1	29,8	29,8
36	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>		36	
37	urines	<i>E. coli</i>	1	92,8	92,8
39	hémocultures	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		25,6	
43	urines hémocultures	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	1	55,7	55,7
45	selles	<i>P. aeruginosa</i> non agglutinable	2	39,2	19,6
46	hémocultures prélèvement vaginal	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>		30,4	
	hémocultures cathéter artériel	<i>Enterobacter</i>	1		30,4
	hémocultures cathéter artériel	<i>Acinetobacter baumanii</i>	4		7,6
	hémocultures cathéter artériel	<i>E. coli</i>	1		30,4
	hémocultures cathéter artériel	<i>S. Epidermidis</i>			
	hémocultures cathéter artériel	<i>S. epidermidis</i>			
48	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>		57,2	
49	urines hémocultures	<i>Morganella morganii</i> <i>S. epidermidis</i>	1	51,5	51,5
50	urines	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	4	42,6	10,7
54	hémocultures	<i>S. warneri</i>		63,1	
	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>			
	prélèvement de gorge	<i>S. epidermidis</i>			
	hémocultures	<i>Fusobacterium nucleatum</i>			
55	hémocultures	<i>Streptococcus</i> (espèce?)		71,5	
58	urines	<i>E. coli</i>	1	38,5	38,5
59	urines prélèvement de gorge	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus mitis, sanguis, oralis</i>	1	49,7	49,7
	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O2		49,7	
	liquide de brossage alvéolaire (LBA)	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	2		24,9
	urines	<i>E. faecalis</i>			
60	LBA	<i>S. epidermidis</i>		30,2	
61	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O6	2	45,6	22,8
63	selles	<i>P. aeruginosa</i> multi sensible	4	47,1	11,8
67	LBA	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>		37,7	

Parmi les 26 patients exclus pour l'étude, 10 patients présentaient des résultats bactériologiques. Ces identifications peuvent être prises en compte pour évaluer l'écologie bactérienne locale dans les services d'hématologie du CHU de Nantes.

**Tableau XVII : Synthèse des résultats bactériologiques obtenus pour 10 des 26 patients exclus de l'étude**

n°	Prélèvement	Bactérie identifiée lors de l'hospitalisation correspondant à l'épisode de NF	CMI ceftazidime (mg/l)
1	pus	<i>P. aeruginosa</i> sérovar <i>O11</i>	64
	pus	<i>P. aeruginosa</i> sérovar <i>O11</i>	64
	hémocultures cathéter artériel	<i>S. epidermidis</i>	
	urines	<i>P. aeruginosa</i> sérovar <i>O11</i>	64
14	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
17	cathéter veineux	<i>S. epidermidis</i>	
22	selles	<i>E. faecalis</i>	
26	selles cathéter veineux	<i>P. aeruginosa</i> non agglutinable <i>S. haemolyticus</i>	4
29	hémocultures	<i>P. aeruginosa</i> sérovar <i>O11</i>	2
52	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
53	LBA	<i>S. xylosus</i>	
64	LBA	<i>P. aeruginosa</i> sérovar <i>O11</i>	2
66	LBA	<i>P. aeruginosa</i> sérovar <i>O11</i>	2

#### 4.5.1. Répartition entre bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif

A partir des résultats précédents, on détermine la proportion de bactéries à Gram positif et de bactéries à Gram négatif en fonction des différents prélèvements.

**Tableau XVIII : Proportions de Gram+ et de Gram- en fonction des prélèvements**

	41 patients			67 patients		
	Nombre de prélèvements	GRAM -	GRAM +	Nombre de prélèvements	GRAM -	GRAM +
<b>Tous les prélèvements</b>	50	<b>58,0%</b>	42,0%	64	<b>56,3%</b>	43,7%
<b>Prélèvements à l'exclusion des dépistages dans les selles</b>	39	43,6%	<b>56,4%</b>	51	47,1%	<b>52,9%</b>
<b>Dépistages dans les selles</b>	11	<b>100%</b>	0%	13	<b>92%</b>	8%
<b>Hémocultures et cathéters</b>	22	40,9%	<b>59,1%</b>	28	35,7%	<b>64,3%</b>

Si on exclut les prélèvements qui correspondent aux dépistages systématiques dans les selles des patients aplasiques, la répartition des bactéries est légèrement en faveur des bactéries à Gram positif. Si on ne considère que les hémocultures, en considérant qu'elles permettent l'identification des bactéries responsables de septicémies, on observe une proportion plus importante de bactéries à Gram positif.

#### 4.5.2. Espèces identifiées

L'espèce la plus souvent retrouvée est *Pseudomonas aeruginosa*. Cependant, sa recherche est systématiquement effectuée pour tous les patients en aplasie, et il n'est pas toujours associé à une infection cliniquement documentée. En effet le patient aplasique peut être porteur de ce germe sans développer les signes de l'infection, il s'agit alors d'une colonisation et non d'une infection. Pour les 13 prélèvements qui correspondent à des selles, 11 isolats sont des pyocyaniques. Les deux autres bactéries retrouvées sont *E. coli* et *E. faecalis*.

Si on exclut les dépistages systématiques dans les selles, les espèces les plus fréquemment retrouvées sont : *Staphylococcus epidermidis* dans des hémocultures ou à partir des cathéters, *P. aeruginosa* dans des LBA et des urines, et *E. coli* principalement dans des urines.

**Tableau XIX : Espèces les plus souvent identifiées dans les prélèvements  
à l'exception des dépistages dans les selles**

	41 patients	67 patients
<b>Prélèvements à l'exclusion des dépistages dans les selles</b>	39	51
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28% (11)	29% (15)
<i>E. coli</i>	20% (8)	16% (8)
<i>P. aeruginosa</i>	10% (4)	20% (10)
<b>Autres espèces</b>	42% (16)	35% (18)

Pour obtenir une vue d'ensemble des espèces isolées dans ces services (écologie locale), toutes les espèces identifiées chez les 67 patients de départ sont regroupées dans le tableau en annexe.

**[ANNEXE 9]**

#### **4.5.3. Comparaison des CMI aux concentrations plasmatiques**

Les CMI de ceftazidime des bactéries identifiées sont pour la plupart inférieure ou égale à 4 mg/l. Cependant il existe un contraste entre cette majorité d'espèces bactériennes sensibles à la ceftazidime (23 souches sur 26 testées, soit 89% des isolats, 26 dossiers) et des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime avec des CMI supérieures où égales à 64 mg/l (3 souches, 11% des isolats).

Lorsque l'on compare, pour chaque patient la CMI du germe identifié avec la concentration plasmatique mesurée de ceftazidime, on remarque que la concentration plasmatique est nettement supérieure à la CMI sauf pour les 6 isolats de *P. aeruginosa* résistants. Le rapport C/CMI est compris entre 4,6 et 92,8 pour la majorité des souches sensibles. Pour les souches de *P. aeruginosa* résistants il est seulement de 0,6. L'injection IVC de la ceftazidime chez les patients en NF permet d'optimiser le temps pendant lequel la concentration au site infectieux est supérieure à la CMI de ceftazidime de la souche. Pour les souches résistantes isolées, la concentration plasmatique n'atteint pas la valeur de la CMI et l'efficacité clinique est conditionnée par la localisation de l'infection. Pour le patient n°19, le pyocyanique a été isolé dans les urines et dans les selles. On peut supposer que le patient était colonisé au niveau intestinal, et qu'il présentait une infection urinaire asymptomatique. La ceftazidime étant éliminée sous forme inchangée dans l'urine, on peut penser que la ceftazidime se trouvait en concentration suffisante au niveau de l'appareil urinaire pour permettre l'efficacité thérapeutique. Pour le patient n°20, par contre, la souche résistante est isolée à partir d'un cathéter veineux. Ce résultat implique une localisation sanguine du germe, la concentration plasmatique est inférieure à la CMI du germe et ne semble pas suffisante pour traiter l'infection. La posologie aurait du être augmentée de 4 à 6 g/24h voire au-delà, dans le but d'obtenir des taux plasmatiques suffisants.

Pour les souches sensibles en revanche, on peut penser que la posologie appliquée est trop élevée pour certains patients, car les concentrations plasmatiques sont, dans certains cas, des dizaines de fois supérieures à la CMI.

## 4.6. Résultats cliniques

L'évolution clinique a été jugée favorable lorsque l'apyrexie a été obtenue après une ou plusieurs lignes de thérapeutique anti infectieuse, sans altération de l'état général du patient, sans complication particulière. Elle a été jugée défavorable quand le patient est resté fébrile après plusieurs tentatives anti infectieuses, s'il a présenté des signes de choc septique, une aggravation de son état, une ou plusieurs défaillances d'organe (insuffisance rénale aiguë, défaillance multi viscérale), ou s'il est décédé à la suite de l'épisode infectieux.

Les données cliniques ont pu être rassemblées pour 39 des 41 patients. Les 2 dossiers non documentés correspondent à des patients non décédés (n°21 et 47), dont certains éléments cliniques n'ont pas été retrouvés, et pour lesquels on ne peut pas juger des complications liés à l'épisode neutropénique fébrile, ou des changements de stratégie anti infectieuse.

Sur l'ensemble des 39 dossiers documentés, 13 dossiers (33%) montrent une évolution favorable avec une fièvre rapidement résolutive sous bithérapie. Pour les 26 (67%) autres dossiers un changement de stratégie anti-infectieuse a été nécessaire: adjonction de vancomycine à la bithérapie initiale, ajout d'un antifongique ou d'un antiviral

Parmi les 39 épisodes de NF documentés cliniquement, 34 (87%) ont présenté une évolution favorable. L'apyrexie a pu être obtenue, sans complication, éventuellement après ajout de vancomycine à la bithérapie ceftazidime + amikacine de départ, après changement de la ceftazidime au profit de l'imipénème, ajout d'un antifongique ou d'un antiviral.

L'évolution a été défavorable pour 5 patients (13%). Le patient n°43 n'est pas décédé, mais il a présenté un choc septique, et la fièvre a été difficilement contrôlée même après la sortie d'aplasie. Les patients n°5, 13, 20 et 37 sont décédés. Le patient n°5 est décédé des suites d'une candidose à *Candida tropicalis* associée à une exacerbation de son insuffisance rénale. La patiente n°13 est décédée d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, avec une suspicion d'infection par le VRS (Virus Respiratoire Syncytial). Le patient n°20 est décédé des suites d'une septicémie à *P. aeruginosa* multi résistant, après avoir présenté un choc septique et une défaillance multi viscérale. La patiente n°37 a présenté une altération progressive de son état général, et est décédée d'une défaillance multi viscérale, des suites d'une aspergillose.

## 5. DISCUSSION

### 5.1. Patients étudiés

Les patients étudiés sont en majorité des patients atteints de LAM, hospitalisés en unité stérile. Les dosages ont sans doute été réalisés chez les patients qui présentent le plus haut risque infectieux.

La majorité des patients (91%) ont été traités par la ceftazidime en perfusion continue. [Tableau VII] Les résultats de plusieurs études mettent en avant le gain en terme d'efficacité et de temps infirmier par rapport à l'administration discontinue. [25, 26, 33] Une étude réalisée au CHU de Nantes confirmant ces données est en cours de publication. [Navas D *et al.*] La mise en application des résultats des études a donc été rapide au sein du service d'hématologie.

La ceftazidime a été administrée le plus souvent lors d'une aplasie ou une neutropénie fébrile (62,7% des cas), parfois lors d'une fièvre isolée. Seulement 23,9% des patients présentaient des signes cliniques évoquant un foyer infectieux. [Tableau VII] L'immunodépression liée à l'hémopathie sous-jacente, à la chimiothérapie, voire aux immunosuppresseurs co-administrés, empêche le développement d'une réaction inflammatoire normale chez ces patients. [6] Ces pourcentages reflètent donc la faible fréquence des foyers infectieux cliniquement documentés dans la population des patients hospitalisés en hématologie.

Lorsque l'on compare les deux unités d'hématologie, on constate une différence en terme d'âge, de poids, de répartition des hémopathies malignes, et de fonction rénale. [Tableaux IX, X et XII] Les patients hospitalisés au secteur conventionnel sont majoritairement atteints de myélome, pathologie provoquant des atteintes rénales, ce qui explique sans doute ces différences. L'élimination de la ceftazidime étant principalement rénale, on peut penser que la posologie plus faible appliquée au conventionnel est suffisante pour obtenir les mêmes taux plasmatiques qu'au secteur stérile.

## 5.2. Ecologie bactérienne en hématologie au CHU de Nantes

Une documentation bactériologique a été mise en évidence pour 36 des 67 patients de départ et pour 26 des 41 patients retenus pour l'étude. [Figure 11] Si on regroupe tous les prélèvements étudiés on observe une majorité de bactéries à Gram négatif. [Tableau XVIII] Les identifications obtenues lors des dépistages systématiques dans les selles sont presque exclusivement des pyocyaniques. Pour les autres prélèvements on observe une proportion légèrement en faveur des germes à Gram positif. Ce pourcentage d'environ 60% de bactéries à Gram positif est proche de ceux rapportés dans la littérature: 60 à 70% selon les centres à la fin des années 90. [1, 2]

Parmi les souches les plus souvent identifiées *S. epidermidis* est la plus souvent isolée. *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* et *E. coli* représentent 65% des souches isolées. Ces trois espèces sont fréquemment retrouvées chez les patients cancéreux en NF. [1] **[ANNEXE 1]**

La plupart des souches de BGN isolées sont sensibles à la ceftazidime avec des CMI inférieures à 4mg/l. On remarque l'identification de 6 souches de *P. aeruginosa* multi-résistants en unité d'hématologie conventionnelle. Ces souches ont été identifiées chez 3 patients hospitalisés entre janvier 2004 et juin 2004 et ne semblent pas correspondre à une épidémie locale.

## 5.3. Pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients en neutropénie fébrile

Le calcul de la clairance totale de la ceftazidime a permis de déterminer une clairance totale moyenne de 105 l/min, qui correspond à celle de l'individu sain (98-122ml/min). [17]

Si on compare les deux secteurs d'hématologie, la clairance semble plus faible au secteur conventionnel qu'au secteur stérile mais cette différence n'est pas significative lors du test statistique. [Tableau XII] Si on regarde par rapport aux hémopathies, la clairance semble plus faible dans le groupe myélome et plus forte dans le groupe lymphome, mais, là encore, l'analyse de la variance ne met pas en évidence de différence significative entre les groupes. [Tableau XIII] L'effectif utilisé n'est sans doute pas assez élevé pour permettre de savoir si ces différences sont significatives. La variabilité de cette valeur est très importante puisque l'écart type sur cette valeur est de 54 ml/min. La variabilité de la clairance de la créatinine étant très élevée dans l'échantillon étudié ( $1,96 \pm 0,80$  ml/s), on peut penser qu'elle induit une forte variabilité de la clairance et de la concentration de la ceftazidime.

La corrélation entre la clairance totale et la concentration de la ceftazidime et la clairance de la créatinine s'est montrée significative avec  $p<0,001$ . Cette corrélation a déjà été mise en évidence dans la littérature par étude de la pharmacocinétique de la ceftazidime chez des groupes de patients présentant des degrés différents d'insuffisance rénale. [19,20]

Notre étude permet de confirmer que la pharmacocinétique de la ceftazidime est principalement influencée par la fonction rénale du patient chez les patients neutropéniques fébriles. Les autres facteurs ne semblent pas modifier la pharmacocinétique de la ceftazidime chez ces patients.

Les patients atteints de LAM des séries publiées [34, 35] présentaient en moyenne des clairances plutôt augmentées : respectivement 129 ml/min et 118 ml/min. Si on regarde dans le détail les clairances totales de la ceftazidime par patient, on note que pour 7 patients les valeurs de clairance sont proches de celles de l'individu sain, pour 13 patients les valeurs sont nettement supérieures, et pour 21 patients ces valeurs sont nettement inférieures. Les valeurs inférieures peuvent s'expliquer par une insuffisance rénale, alors que les valeurs élevées sont plus délicates à expliquer. Dans certaines publications, les patients atteints d'hémopathies malignes sont décrits comme présentant une clairance totale de la ceftazidime et un volume de distribution augmentés. [34, 35, 36] D'autres auteurs ont observés cette particularité des patients leucémiques pour d'autres antibiotiques, comme l'imipénème, la vancomycine ou les aminosides. [37, 29, 38] Dans l'étude de Nyhlen *et al.* le volume de distribution et la clairance totale des patients neutropéniques fébriles sont rapprochés de ceux des patients atteints de sepsis. [36] Plusieurs explications sont avancées par Albanèse *et al.* [39] En réanimation lors des sepsis, les solutés de remplissage et les concentrés globulaires perfusés au patient pour stabiliser son état cardio-circulatoire induisent une augmentation du volume extracellulaire. D'autre part l'agression liée à l'infection induit la libération de nombreux médiateurs qui augmentent la perméabilité de la membrane capillaire et favorisent l'accumulation de liquide extracellulaire. Dans l'étude de Zeitany et al. une corrélation significative est mise en évidence entre le pourcentage de blastes médullaires et la clairance de l'aminoside. [38] On peut se demander quels mécanismes physiopathologiques interviennent pour modifier la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients hospitalisés en hématologie. Dans le cas des patients du service d'hématologie du CHU de Nantes, on peut penser que l'hyperhydratation instaurée en parallèle des chimiothérapies, dans le but de prévenir un syndrome de lyse tumorale, modifie la fonction rénale de façon importante, expliquant les clairances de la créatinine augmentées chez certains patients.

## 5.4. Détermination d'une concentration plasmatique cible de ceftazidime

Les 41 patients neutropéniques fébriles inclus dans l'étude, sont en majorité atteints de LAM. Ils ont été traités de façon probabiliste par la ceftazidime associée à l'amikacine. La posologie la plus fréquemment utilisée est de 6g/24h en IVC. Le délai moyen entre l'instauration de la perfusion continue de ceftazidime et le prélèvement pour le dosage était de 2 à 6 jours, ce qui a permis d'assimiler la concentration plasmatique mesurée à la  $C_{ss}$  (délai supérieur à 5 demi-vies). La  $C_{ss}$  moyenne calculée pour les 41 patients (83 dosages) est de 41,4mg/l (21,2 à 61,6 mg/l), ce qui correspond à la valeur limite supérieure de cette concentration pour les volontaires sains, avec une posologie de 6g/24h (23 à 43 mg/l). [16] Dans la littérature, peu de séries sont publiées concernant la pharmacocinétique de la ceftazidime administrée en IVC chez le patient neutropénique fébrile. Dans l'étude prospective de S. Daenen et al. [34], douze patients atteints de LAM ont reçu de la ceftazidime en monothérapie à la posologie de 100 mg/kg/jour en IVC, lors d'un épisode de neutropénie fébrile. Les concentrations obtenues à l'équilibre étaient comprises entre 26,4 et 81,8 mg/l (moyenne : 42,5 mg/l), avec une valeur médiane de 37,0 mg/l. Plus récemment, une étude prospective publiée en 2005, menée sur 20 patients neutropéniques fébriles atteints de LAM, traités par la ceftazidime en IVC à la posologie de 6g/24h en IVC, a montré une concentration moyenne à l'équilibre de  $38,5 \pm 10,8$  mg/l. [35] Les résultats retrouvés dans notre étude sont donc assez proches de ceux publiés dans cette dernière série, même si la dispersion entre les valeurs est plus grande dans notre série. Les prélèvements bactériologiques ont montré que la plupart des bactéries identifiées étaient sensibles à la ceftazidime avec des CMI inférieures à 4 mg/l. Deux souches de *P. aeruginosa* résistants ont été identifiées, avec des CMI supérieures ou égales à 64 mg/l. Plusieurs études ont montré que pour garantir une bactéricidie efficace, la valeur de la concentration plasmatique de ceftazidime était optimale lorsqu'elle était comprise entre 4 et 5 fois la CMI de la bactérie pathogène. [26, 40, 41, 42] Une concentration plasmatique supérieure à 5 CMI n'apporte rien de plus en terme d'efficacité, puisque au-delà de cette valeur, le seul facteur influençant la bactéricidie est le temps pendant lequel cette valeur optimale est maintenue (antibiotique temps dépendant). En considérant les résultats bactériologiques ci-dessus, on peut constater qu'une cible de ceftazidime plasmatique à 20 mg/l (5 fois la CMI la plus haute pour les bactéries sensibles) permet d'être efficace contre toutes les souches sensibles identifiées. Il faut cependant prendre en compte le risque majeur de septicémies à *P. aeruginosa* pour le pronostic vital de ces patients. La limite actuelle de sensibilité pour cette bactérie correspond à une CMI de 8 mg/l. [35]

Si on veut être sûr de protéger ces patients contre ce pathogène, la concentration plasmatique à atteindre doit être comprise entre 32 et 40 mg/l.

Si on regarde au cas par cas les concentrations moyennes obtenues pour les 41 patients, on remarque que la  $C_{ss}$  moyenne appartient à cet intervalle pour seulement 9 d'entre eux. **[ANNEXE 8]** La concentration moyenne est supérieure à 40 mg/l pour 18 patients, et inférieure à 32 mg/l pour 14 d'entre eux. Deux patients ont des concentrations plasmatiques inférieures à 20 mg/l en unité conventionnelle, et 11 patients ont des concentrations plasmatiques supérieures à 50 mg/l au secteur stérile.

Pour les *P. aeruginosa* résistants cette cible serait trop basse et il faudrait tenter en augmentant la posologie d'obtenir une concentration plasmatique au moins égale à la CMI (64mg/l), ou changer d'antibiotique. Ces souches sont heureusement assez peu fréquentes au CHU de Nantes

#### **5.4. Justification du suivi thérapeutique**

Une grande variabilité a été mise en évidence dans les résultats retrouvés. La corrélation de la concentration plasmatique à l'équilibre et de la clairance totale de la ceftazidime avec la clairance de la créatinine montre la nécessité d'une adaptation posologique à partir de la fonction rénale du patient. D'autres facteurs non mis en évidence ici interviennent peut être pour expliquer cette variabilité. Les concentrations plasmatiques moyennes par patient sont, le plus souvent, en dehors de l'intervalle décrit plus haut. Le suivi thérapeutique semble donc un outil nécessaire pour la prise en charge des patients en NF traités par la ceftazidime en IVC. Cependant, ces dosages n'ont d'intérêt que si ils permettent une adaptation posologique systématique.

#### **5.5. Nécessité d'une adaptation posologique**

Pour ces 41 patients, seulement 2 ont eu une adaptation posologique (patients n°19 et 59). Il s'agit dans les deux cas d'une diminution de la posologie. Pourtant 2 patients ont une concentration plasmatique moyenne inférieure à 20mg/l et 11 patients présentaient des concentrations supérieures à 50mg/l. L'adaptation posologique aurait pu être faite pour ces 13 patients. De même, les patients n°19 et n°20 auraient pu bénéficier d'une augmentation posologique pour augmenter la concentration plasmatique face à un pyocyanique de CMI supérieure à 64mg/l.

Une adaptation posologique semble donc nécessaire. Elle pourrait être systématique lors du résultat d'un premier dosage de la ceftazidime pratiqué 24 à 48 heures après le début de la perfusion IVC. L'adaptation devrait alors être faite en fonction de l'intervalle cible, de la clairance de la créatinine, et de la CMI de la bactérie éventuellement identifiée. La localisation de l'infection est aussi à prendre en compte lors de l'adaptation posologique. Pour les patients n°19 et 20 des souches de *P. aeruginosa* résistants ont été identifiées. La souche du patient n°19 a été identifiée dans les urines et même si la concentration plasmatique était inférieure à la CMI, l'évolution clinique a été favorable sans changement de traitement. Cela s'explique par l'élimination urinaire de la ceftazidime : la concentration urinaire a dû être suffisante pour être efficace contre ce germe. La souche du patient n°20 a été mise en évidence à partir d'un cathéter veineux, ce qui laisse penser que la bactérie était présente dans le sang. La concentration plasmatique était inférieure à la CMI du germe. Ce patient est malheureusement décédé d'une septicémie à pyocyanique. Ce patient était traité à la posologie de 4g/24h et aurait pu bénéficier d'une augmentation de cette posologie.

L'adaptation posologique doit donc tenir compte de tous ces éléments pour être adaptée.

Ces dosages permettent d'augmenter la posologie en cas de taux insuffisant, mais aussi de réduire la posologie si le patient a une fonction rénale défectueuse. Ils permettent également d'adapter la concentration d'équilibre à une valeur plus élevée en cas d'identification de bactéries résistantes.

## 5.6. Perspectives d'avenir

La synthèse des NF documentées montre qu'un grand nombre de patients aplasiques sont colonisés par *P. aeruginosa*. Cette colonisation peut être à l'origine d'une infection par ce germe. Le protocole de traitement probabiliste, basé sur des molécules anti-pseudomonas a permis depuis plusieurs années de réduire la mortalité associée aux septicémies à pyocyanique chez les patients en NF. Les résultats cliniques rapportent quatre décès pour ces 41 patients qui ont présenté un ou plusieurs épisodes de neutropénie fébrile. La proportion Gram+/Gram- est assez équilibrée, légèrement en faveur des Gram + quand on élimine les dépistages systématiques dans les selles. La proportion de Gram positif a augmenté depuis l'instauration des thérapeutiques probabilistes. On peut se poser la question d'un traitement probabiliste incluant la vancomycine en première intention. Les études n'ont pas, pour le moment, démontré la supériorité de ce protocole. [9] D'autres antibiotiques à large spectre pourraient être utilisés en remplacement, avec une plus forte activité sur les Gram+. Des études récentes comparent les différentes associations utilisables dans les NF. L'association pipéracilline tazobactam + amikacine a été jugée équivalente à l'association

céf épime + amikacine, mais s'est montrée plus performante que l'association ceftriaxone + gentamicine. [43, 44]

Concernant les posologies de ceftazidime appliquées en hématologie, une posologie de départ de 6 g/24 h semble justifiée pour les patients hospitalisés en hématologie quelque soit l'unité. En effet, si on se base sur les résultats pharmacologiques retrouvés au secteur stérile, cette posologie permet d'obtenir des taux plasmatiques supérieurs à 20mg/l efficaces contre la plupart des bactéries. La posologie initiale de 4g/24h peut donner des taux plasmatiques inefficaces car inférieurs à 20mg/l chez certains patients comme on l'a vu dans l'étude pour les patients n° 9 et 15. Une posologie de départ plus faible (4g/24h voire 2g/24h) devrait être réservée aux patients insuffisants rénaux.

Dans tous les cas la posologie devrait être contrôlée par un dosage, 24 à 48 h après le début de la perfusion. Le résultat de dosage obtenu devrait alors permettre d'adapter systématiquement la posologie initiale en fonction de la clairance de la créatinine du patient, et des éventuels germes identifiés, pour tenter de la stabiliser dans l'intervalle 32-40 mg/l.

Il serait intéressant d'évaluer prospectivement la mise en place de cette adaptation posologique systématique, en premier lieu en terme de bénéfice clinique pour le patient, et éventuellement en terme de quantité globale de ceftazidime consommée. Une adaptation à priori de la dose en fonction de la clairance de la créatinine du patient, dès l'instauration du traitement, reste à évaluer.

## *CONCLUSION*

Les données pharmacologiques et bactériologiques montrent qu'une concentration cible de 20mg/l semble suffisante pour éradiquer 89% des souches bactériennes identifiées chez les patients neutropéniques fébriles (CMI maximale des souches sensibles : 4mg/l). Cependant les résultats bactériologiques présentés montre une fréquente colonisation intestinale par *P. aeruginosa* chez ces patients. Une colonisation étant susceptible d'évoluer vers une infection généralisée, il convient de garantir à ces patients des taux plasmatiques suffisants pour prévenir l'infection par le pyocyanique.

La CMI de la ceftazidime des souches sensibles de ce germe étant comprise entre 4 et 8 mg/l, on peut évaluer qu'un intervalle thérapeutique de 32 à 40 mg/l de ceftazidime est adapté pour le traitement probabiliste des neutropénies fébriles.

Les différents tests effectués ont mis en évidence une importante influence de l'état de la fonction rénale sur la concentration plasmatique et la clairance totale de la ceftazidime. L'hémopathie, et le nombre de leucocytes ne semblent par contre pas intervenir sur la pharmacocinétique de cette molécule chez ces patients.

La grande variabilité observée sur la concentration de la ceftazidime montre l'intérêt du STP de la ceftazidime chez ces patients. La concentration plasmatique à l'équilibre observée n'est adéquate que pour 9 des 41 patients. Une adaptation posologique aurait pu être réalisée en fonction de la clairance de la créatinine, pour 32 patients. L'évolution clinique des patients a été globalement favorable : sur 41 patients neutropéniques fébriles étudiés, 4 patients sont décédés et un a eu des complications. Parmi ces 4 décès, un seul semble imputable à une concentration plasmatique de ceftazidime trop faible par rapport à la CMI du germe identifié. Une augmentation de la posologie de ceftazidime aurait pu être tentée dans ce cas.

La prise en charge antibiotique par la ceftazidime pourrait donc être optimisée en généralisant une posologie initiale de 6g/24h, pour les patients dont la fonction rénale est normale ou peu altérée, et en réalisant un dosage de ceftazidime 24 à 48 heures après le début de la perfusion. A partir du résultat de dosage obtenu, la posologie de la ceftazidime pourrait alors être adaptée en tenant compte de la clairance de la créatinine du patient, dans le but d'obtenir une concentration plasmatique appartenant à l'intervalle cité ci-dessus, dans les meilleurs délais. Dans le cas de l'identification d'un germe, l'adaptation posologique devrait aussi prendre en compte la CMI de la bactérie identifiée et la localisation éventuelle de l'infection.

La portée de ces résultats est limitée par l'aspect rétrospectif de cette étude, et le faible effectif retrouvé dans chaque hémopathie. Il serait donc intéressant de mener une étude prospective, sur un plus grand nombre de patients pour confirmer ces résultats et évaluer les bénéfices d'une adaptation posologique systématique.

*LISTE DES ABRÉVIATIONS*

**AF:** aplasie fébrile

**AMM:** autorisation de mise sur le marché

**AUC:** « area under curve » aire sous la courbe de la concentration plasmatique d'un médicament

**BGN:** bacille à Gram négatif

**C3G:** céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

**CGP:** coccus à Gram positif

**CHU:** centre hospitalier universitaire

**Cl<sub>creat</sub>:** clairance de la créatinine

**C<sub>max</sub>:** concentration plasmatique maximale d'un médicament  
entre le temps zéro et le temps infini

**CMI:** concentration minimale inhibitrice

**C<sub>ss</sub>:** concentration plasmatique à l'état d'équilibre (steady-state) lors d'une perfusion IVC (mg/l)

**HPLC:** High Performance Liquid Chromatography

**HSV:** Herpes Simplex Virus

**IDSA:** Infectious Diseases Society of America

**IM:** injection intramusculaire

**IPP:** numéro d'identifiant permanent du patient

**IV:** voie intraveineuse

**IVC:** perfusion intra veineuse continue sur 24 heures

**LAL:** leucémie aiguë lymphoïde

**LAM:** leucémie aiguë myéloïde

**LBA:** liquide de brossage alvéolaire

**LLC:** leucémie lymphoïde chronique

**LMC:** leucémie myéloïde chronique

**Méti-R:** résistant à la méthicilline

**Méti-S:** sensible à la méthicilline

**MM:** myélome multiple

**NF:** neutropénie fébrile

**PBP:** penicillin-binding proteins

**PLP:** protéines liant la pénicilline

**PNN:** polynucléaire neutrophile

**Ro:** débit de perfusion (mg/min)

**SARM:** *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

**SCT:** syndrome du choc toxique

**STP:** suivi thérapeutique pharmacologique

**$t_{1/2\alpha}$ :** demie vie de distribution

**$t_{1/2\beta}$ :** demie vie d'élimination

**UF:** unité fonctionnelle

**VRS:** Virus Respiratoire Syncytial

**$V_{ss}$ :** « steady-state » volume, volume de distribution à l'état d'équilibre

**VZV:** Varicelle Zona Virus

*LISTE DES FIGURES*

<b>Figure 1 : Services prescripteurs des dosages plasmatiques de ceftazidime</b>	<b>6</b>
<b>Figure 2 : Influence du nombre de PNN circulants sur la durée de l'infection</b>	<b>11</b>
<b>Figure 3: Influence du nombre de PNN circulants sur la sévérité de l'infection</b>	<b>11</b>
<b>Figure 4 : Algorithme de prise en charge initiale des patients cancéreux en NF [1]</b>	<b>20</b>
<b>Figure 5 : Structure chimique de la ceftazidime : [18]</b>	<b>23</b>
<b>Figure 6 : Corrélation entre la demi-vie d'élimination (<math>t_{1/2\beta}</math>) de la ceftazidime et la clairance de la créatinine(Ccr) : [20]</b>	<b>27</b>
<b>Figure 7 : Evolution des concentrations plasmatiques (<math>\mu\text{g/mL}</math>) de ceftazidime en fonction du temps (heures) chez des sujets à fonction rénale normale (groupe I) et des malades atteints à des degrés croissants d'insuffisance rénale (groupes II, III, IV) : [20]</b>	<b>28</b>
<b>Figure 8 : Schéma récapitulatif de la sélection des patients</b>	<b>44</b>
<b>Figure 9 : Relation entre la clairance totale de la ceftazidime</b>	<b>51</b>
<b>Figure 10 : Relation entre la concentration plasmatique de la ceftazidime</b>	<b>51</b>
<b>Figure 11 : Schéma récapitulatif : patients présentant une documentation bactériologique</b>	<b>52</b>

*LISTE DES TABLEAUX*

<b>Tableau I: Bactéries isolées dans les quatre études de l'EORTC Antimicrobial Therapy Project Group [5] :.....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau II : Concentrations de ceftazidime dans les tissus et les liquides biologiques .....</b>	<b>26</b>
<b>Tableau III : Concentrations plasmatiques maximales en fonction de la dose et de la voie d'administration .....</b>	<b>26</b>
<b>Tableau IV : Adaptation posologique dans l'insuffisance rénale.....</b>	<b>30</b>
<b>Tableau V : Données démographiques (sexe, âge) globales et par service des 67 patients (132 dosages).....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau VI: Répartition, globale et par service, des 67 patients entre les différentes hémopathies.....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau VII: Répartition, globale et par service, des 67 patients entre les différents .....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau VIII: Circonstances cliniques d'initiation du traitement par la ceftazidime (67 patients) .....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau IX: Données démographiques (sexe, âge, poids) globales et par service des 41 patients.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau X: Répartition, globale et par service, des 41 patients entre les différentes hémopathies .....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau XI : Répartition, globale et par service, des 41 patients entre les différentes posologies .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau XII: Valeurs moyennes des paramètres étudiés pour les 41 patients (83 dosages).....</b>	<b>47</b>
<b>Tableau XIII: Valeurs moyennes de la concentration et de la clairance totale de la ceftazidime .....</b>	<b>49</b>
<b>Tableau XIV: Recherche d'une corrélation entre la concentration plasmatique ou la clairance de la ceftazidime et le taux sanguin de leucocytes (41 patients, 83 dosages).....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau XV: Recherche d'une corrélation entre la concentration plasmatique ou la clairance de la ceftazidime</b>	<b>50</b>
<b>Tableau XVI : Synthèse des résultats bactériologiques obtenus pour 26 des 41 patients retenus pour l'étude ....</b>	<b>53</b>
<b>Tableau XVII : Synthèse des résultats bactériologiques obtenus pour 10 des 26 patients exclus de l'étude .....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau XVIII : Proportions de Gram+ et de Gram- en fonction des prélèvements.....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau XIX : Espèces les plus souvent identifiées dans les prélèvements .....</b>	<b>55</b>

*ANNEXES*

**ANNEXE 1 :**  
**Bactéries en cause dans les épisodes fébriles des patients neutropéniques [1]**

**Cocci et bacilles à Gram positif :**

*Staphylococcus* sp.\*  
Coagulase positive (*Staphylococcus aureus*)  
Coagulase négative (*Staphylococcus epidermidis* et autres)  
*Streptococcus* sp.\*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
Groupe Viridans  
*Enterococcus faecalis/faecium*\*  
*Corynebacterium* sp.\*  
*Bacillus* sp.  
*Listeria monocytogenes*  
*Stomatococcus mucilaginosus*  
*Lactobacillus rhamnensis*  
*Leuconostoc* sp.

**Cocci et bacilles à Gram négatif:**

*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella* sp.\*  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Enterobacter* sp.  
*Proteus* sp.  
*Salmonella* sp.  
*Haemophilus influenzae*  
*Acinetobacter* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Citrobacter* sp.  
*Flavobacterium* sp.  
*Chromobacterium* sp.  
*Pseudomonas* sp. (non *aeruginosa*)  
*Legionella* sp.  
*Neisseria* sp.  
*Moraxella* sp.  
*Eikenella* sp.  
*Kingella* sp.  
*Gardnerella* sp.  
*Shigella* sp.  
*Erwinia* sp.  
*Serratia marcescens*  
*Hafnia* sp.  
*Flavimonas oryzihabitans*  
*Achromobacter xylosoxidans*  
*Edwardsiella* sp.  
*Providencia* sp.  
*Morganella* sp.  
*Yersinia enterocolitica*  
*Capnocytophaga* sp.  
*Vibrio parahaemolyticus*  
*Chryseobacterium meningosepticum*  
*Burkholderia cepacia*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Leptotrichia buccalis*  
*Methylobacterium* sp.

**Cocci et bacilles Anaérobies:**

*Bacteroides* sp.  
*Fusobacterium* sp.  
*Veillonella* sp.  
*Clostridium* sp.  
*Propionibacterium* sp.  
*Peptostreptococcus* sp.

**\* espèces les plus souvent en cause dans les bactériémies**

**ANNEXE 2 :**  
**Classification des céphalosporines**

	<b>Molécules</b>	<b>Spectre</b>	<b>Indications</b>
<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	Céfadroxil (Oracéfal <sup>®</sup> ) Céfapirine (Céfaloject <sup>®</sup> ) Céfazoline (Céfacidal <sup>®</sup> ) Céfalexine (Céfacet <sup>®</sup> ...) Céfradine (Kelsef <sup>®</sup> ...) Céfaloquine ...	-Cocci Gram+ sauf SARM -activité limitée sur certains BGN ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> )	- Infections à Gram + sensibles
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	Céfotiam (Takétiam <sup>®</sup> ) Céfoxidine (Méfoxin <sup>®</sup> ) Céfuroxime (Zinnat <sup>®</sup> ) Céfaclor (Alfatil <sup>®</sup> ) Céfotétan (Apacef <sup>®</sup> ) Céfamandole (Kéfandol <sup>®</sup> ) ...	-Spectre élargi vers les Gram-, en particulier <i>Proteus</i> et <i>Enterobacter</i> , <i>H. influenzae</i> , gonocoques -Anaérobies pour Céfoxidine et Céfotétan	-Otites et sinusites à <i>Haemophilus</i> -Infections bronchopulmonaires à Gram+ ou <i>Klebsiella</i> -Infections urinaires compliquées à entérobactéries -Infections ostéo-articulaires -Infections intra-abdominales, pelviennes pour Céfoxidine et Céfotétan
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>	Céfotaxime (Claforan <sup>®</sup> ) Ceftriaxone (Rocéphine <sup>®</sup> ) <b>Ceftazidime (Fortum<sup>®</sup>)</b> Cefpodoxime proxétil (Orelox <sup>®</sup> ) Cefsulodine (Pyocéfal <sup>®</sup> ) Céfixime (Oroken <sup>®</sup> )	-Spectre élargi vers les Gram- -Entérobactéries, <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i> - <i>Pseudomonas</i> (ceftazidime, céfopérazone, cefsulodine) -Ceftazidime moins active sur les Gram+ que les 2 premières générations - <i>pneumoniae</i> (ceftriaxone, céfotaxime) - <i>aureus</i> (sauf ceftazidime)	-Infections sévères à Gram-, y compris les infections méningées -Infections à <i>Pseudomonas</i> (ceftazidime) -Emergence de résistances en nette augmentation dans certaines espèces nosocomiales ( <i>Enterobacter</i> sp., <i>Acinetobacter</i> sp., <i>P. aeruginosa</i> )
<b>4<sup>ème</sup> génération</b>	Céfèpime (Axépim <sup>®</sup> ) Cefpirome (Cefrom <sup>®</sup> )	-Gram-, y compris <i>Pseudomonas</i> -Gram+	-Pourraient remplacer les céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération pour les infections à germe résistants (induisent peu la synthèse et résistent mieux aux bétalactamases)

**ANNEXE 3 :**  
**Spectre d'activité antibactérienne de la ceftazidime [16]**

**Espèces sensibles:**

Aérobies à Gram + : *Streptococcus, Streptococcus pneumoniae*.

Aérobies à Gram - : *Branhamella catarrhalis, Burkholderia cepacia, Citrobacter freundii* (20-30%), *Citrobacter koseri, Enterobacter* (20-40%), *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella* (0-20%), *Morganella morganii, Neisseria, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas aeruginosa* (10-30%), *Salmonella, Serratia, Shigella, Yersinia*.

Anaérobies: *Clostridium perfringens, Fusobacterium* (30%), *Peptostreptococcus* (10-15%), *Prevotella* (20%)

**Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire):**

Aérobies à Gram -: *Acinetobacter baumannii* (40-80%)

Aérobies à Gram +: staphylocoques sensible à la méthicilline (méti-S)

**Espèces résistantes:**

Aérobies à Gram +: entérocoques, *Listeria, Staphylococcus* méti-R

Aérobies à Gram -: *Stenotrophomonas maltophilia*

Anaérobies: *Bacteroides fragilis, Clostridium difficile*

**ANNEXE 4 :**  
**Récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques de la ceftazidime**  
**pour les voies IM et IV chez le volontaire sain**

<b>Résorption et biodisponibilité</b>	<p>-Résorption totale après injection IM  -<math>C_{max}</math> proportionnel à la dose en IV bolus  -La <math>C_{max}</math> après administration en perfusion IV est 2 à 4 fois supérieur à celui obtenu en injection IM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{max}</math> : 29-39 mg/L après 1g en IM</li> <li>• <math>C_{max}</math> : 59-83 mg/L après 1g en perfusion IV</li> <li>• <math>C_{max}</math> : 159-185 mg/L après 2g en perfusion IV</li> <li>• AUC : 120-154 mg/L.h après 1g IM</li> <li>• AUC: 133-175 mg/L.h après 1g IV</li> </ul>
<b>Distribution</b>	<p><math>t_{1/2\alpha}</math> : 0,1 à 0,6 h pour tous les patients  Taux de liaison aux protéines plasmatiques : 10-17%  Excellent diffusion dans les tissus et les liquides corporels  <math>V_{SS}</math> : 0,2 à 0,3 L/kg</p>
<b>Métabolisme et élimination</b>	<p>Aucun métabolite identifié  Excréition rénale à plus de 95%  Elimination par filtration glomérulaire  Clairance totale : 98-122 mL/min  <math>t_{1/2\beta} \approx 2</math> h  Pas d'accumulation après administrations réitérées en IV</p>

**ANNEXE 5 :**  
**Fiche de recueil des données cliniques et biologiques**

**ETUDE CEFTAZIDIME: FICHE DE RECUIEL DE DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES**

Code UF:

Initials

IPP:

Hémopathie:

Dates d'hospitalisation :

Type d'infection:

Sexe:

Age:

Taille:

Poids:

**PHARMACOLOGIE:**

CEFTAZIDIME

Date début traitement :

Posologie/Rythme :

Date							
concentration plasmatique							

**BACTERIOLOGIE:**

date						
prélèvement						
espèce						
Antibiogramme						

**BIOCHIMIE:**

Date				
Créatininémie:				
Cl Créatininé				

**HEMATOLOGIE:**

Dates					
Leucocytes					
PNN					
Plaquettes					
Erythrocytes					
Hémoglobine					

**EVOLUTION CLINIQUE:**

Changement de stratégie anti-infectieuse

Complications

Décès à la suite de cet épisode infectieux

**ANNEXE 6 :**  
**Caractéristiques individuelles des patients du secteur conventionnel**

n°	Sexe	Age	Rythme d'administration	Hémopathie	Circonstance de traitement
1	M	54	IVC	lymphome	plaie
2	M	59	IVC	myélome	AF
3	F	54	3 injections	LAM	AF
4	F	59	IVC	myélome	AF
5	M	80	IVC	lymphome	AF
6	M	44	?	myélome	AF
7	F	63	IVC	myélome	AF
8	F	78	3 injections	LAM	plaie
9	F	60	IVC	lymphome	AF
10	M	77	?	LAM	plaie
11	M	57	IVC	myélome	AF
12	M	38	IVC	lymphome	fièvre
13	F	61	IVC	myélome	AF
14	M	66	3 injections	LAM	fièvre
15	M	45	IVC	myélome	AF
16	M	55	IVC	myélome	AF
17	M	51	IVC	lymphome	NF
18	M	52	IVC	myélome	AF
19	M	51	IVC	myélome	suspicion érysipèle
20	M	69	IVC	syndrome myélodysplasique	AF
21	F	59	IVC	lymphome	AF
22	M	65	?	lymphome	fièvre
64	M	72	IVC	lymphome	fièvre
65	F	24	IVC	LAL	pneumopathie
66	M	61	IVC	lymphome	AF

**ANNEXE 7 :**  
**Caractéristiques individuelles des patients du secteur stérile**

n°	Sexe	Age	Rythme d'administration	Hémopathie	Circonstance de traitement
23	M	23	IVC	LAM	AF
24	M	60	IVC	LAM	fièvre
25	M	60	IVC	myélome	plaie
26	M	40	IVC	lymphome	fièvre
27	F	46	IVC	LAM	AF
28	M	53	IVC	LAM	AF
29	F	52	IVC	LAM	plaie et fièvre
30	F	51	IVC	LAM	AF et plaie
31	M	59	IVC	myélome	AF
32	F	44	IVC	lymphome	AF
33	F	50	IVC	myélome	infection urinaire
34	F	32	IVC	aplasie médullaire idiopathique	AF
35	M	35	IVC	lymphome	AF et fièvre
36	F	73	IVC	LAM	AF
37	F	71	IVC	LAM	AF et plaie
38	F	55	IVC	myélome	fièvre
39	M	53	IVC	lymphome	AF
40	M	47	IVC	LAM	NF
41	F	67	IVC	LAM	AF
42	F	48	IVC	LAM	AF
43	M	59	IVC	LAM	AF
44	M	10	IVC	LAL	AF
45	M	63	IVC	LAM	AF
46	M	47	IVC	lymphome	AF
47	M	55	IVC	LAL	NF
48	M	44	IVC	LAM	AF
49	F	55	IVC	LAM	AF
50	F	30	IVC	LAM	AF
51	M	55	IVC	polyglobulie de Vaquez	AF
52	M	62	IVC	lymphome	fièvre
53	F	63	IVC	LAM	pneumopathie
54	F	74	IVC	LAM	AF et choc septique
55	F	37	IVC	LMC	AF
56	M	34	IVC	lymphome	AF
57	M	60	IVC	LAM	AF et adénite
58	F	48	IVC	LAM	infection urinaire
59	F	49	IVC	LAL	infection urinaire et angine
60	M	38	IVC	LAL	AF et suspicion de folliculite
61	M	71	IVC	LAM	AF
62	M	66	IVC	LA à cellules dendritiques	fièvre
63	F	72	IVC	LAM	AF et érythème
67	F	62	IVC	LAM	AF

**ANNEXE 8 :**  
**Résultats pharmacologiques :**  
**Moyennes des paramètres étudiés par patient (41 patients)**

\*Clairance de la créatinine calculée à partir de la formule de Cockcroft et Gault [32]

Service	n°	Sexe	Age (ans)	Poids (Kg)	Hémopathie	Posologie (g/jour)	Délai avant premier prélèvement (jours)	Nombre moyen de leucocytes (G/l)	Créatinine plasmatique moyenne (μmol/l)	Clairance créatinine* moyenne (ml/s)	Ceftazidime plasmatique moyenne (mg/l)	Clairance ceftazidime moyenne (l/min)
Hôpital Saint-Louis	2	M	59	63	myélome	4	2	0,45	56	1,90	27,2	102
	5	M	80	60	lymphome	2	2	0,13	215	0,36	66,3	24
	9	F	60	50	lymphome	4	2	0,06	45	1,57	8,0	347
	13	F	61	70	myélome	4	5	0,68	97	1,01	64,1	43
	15	M	45	65	myélome	4	3	0,31	77	1,67	18,5	150
	16	M	55	56	myélome	4	6	0,42	61	1,63	27,0	103
	18	M	52	59	myélome	3	2	0,20	241	0,45	53,8	39
	19	M	51	61	myélome	4 puis 3	8	8,20	82	1,41	33,2	83
	20	M	69	85	syndrome myélo-dysplasique	4	2	0,29	165	0,76	38,3	73
	21	F	59	53	lymphome	4	4	0,21	35	2,17	34,0	82
Hôpital Saint-Louis	23	M	23	72	LAM	6	8	0,44	51	3,48	26,1	161
	27	F	46	57,5	LAM	6	3	1,33	48	2,03	44,8	93
	28	M	53	68,1	LAM	6	2	0,32	78	1,64	34,6	126
	30	F	51	89	LAM	6	2	13,08	48	2,97	22,9	183
	31	M	59	78	myélome	6	3	0,54	83	1,59	44,0	95
	32	F	44	68	lymphome	6	6	1,05	68	1,70	46,7	89
	33	F	50	53,7	myélome	6	2	0,07	38	2,25	29,8	140
	35	M	35	108	lymphome	6	4	1,85	77	2,99	29,7	152
	36	F	73	61	LAM	3	2	0,55	87	0,93	36,0	60
	37	F	71	81,4	LAM	6	2	1,98	135	1,33	92,8	78
	39	M	53	74,8	lymphome	6	3	0,16	58	2,34	25,6	163
	40	M	47	82	LAM	6	3	2,18	61	2,66	27,6	152
	41	F	67	60	LAM	6	3	0,68	56	1,40	50,6	83
	42	F	48	72,5	LAM	6	2	0,70	61	1,95	35,2	131
	43	M	59	103	LAM	6	5	0,84	160	1,38	55,7	76
	45	M	63	73	LAM	6	2	0,21	92	1,32	39,2	115
	46	M	47	77	lymphome	6	8	0,07	58	2,57	30,4	137
	47	M	55	75	LAL	2	5	1,02	55	2,41	23,6	59
	48	M	44	65	LAM	6	4	0,23	102	1,28	57,2	74
	49	F	55	60	LAM	6	2	0,17	66	1,37	51,5	81
	50	F	30	52	LAM	6	6	0,10	56	1,84	42,6	104
	54	F	74	77	LAM	3	3	2,02	95	0,96	63,1	33
	55	F	37	50,3	LMC	6	8	0,12	69	1,33	71,5	58
	56	M	34	74	lymphome	6	6	0,32	86	2,07	29,8	150
	57	M	60	65	LAM	6	2	0,06	91	1,19	70,2	59
	58	F	48	88,8	LAM	6	2	1,88	52	2,87	38,5	108
	59	F	49	77	LAL	6 puis 4	3	0,55	68	2,18	41,0	109
	60	M	38	56	LAL	6	4	0,04	55	2,16	30,2	138
	61	M	71	78	LAM	4	3	0,39	86	1,30	45,6	61
	63	F	72	73	LAM	6	7	0,24	57	1,55	47,1	89
	67	F	62	54	LAM	6	4	0,42	43	1,73	37,7	111

**ANNEXE 9 :**  
**Résultats bactériologiques :**  
**Espèces identifiées et CMI de la ceftazidime (67 patients)**

n°	Prélèvement	Bactérie identifiée lors de l'hospitalisation correspondant à l'épisode de NF	CMI ceftazidime (mg/l)
1	pus	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	64
	pus	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	64
	hémocultures cathéter artériel	<i>S. epidermidis</i>	
	urines	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	64
14	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
15	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O9	4
	hémocultures	<i>S. warneri</i>	
	hémocultures	<i>E. coli</i>	1
17	cathéter veineux	<i>S. epidermidis</i>	
19	urines	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	64
	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	64
20	cathéter veineux	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O4	64
21	cathéter veineux	<i>Streptococcus mitis, sanguis, oralis</i>	
	hémocultures	<i>Capnocytophaga sputigena</i>	
	hémocultures	<i>E. coli</i>	1
22	selles	<i>E. faecalis</i>	
23	selles	<i>P. aeruginosa</i> non agglutinable	2
26	selles	<i>P. aeruginosa</i> non agglutinable	4
	cathéter veineux	<i>S. haemolyticus</i>	
28	selles	<i>E. coli</i>	1
	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O1	4
	pus	<i>Streptococcus agalactiae</i> B	
	cathéter veineux	<i>Capnocytophaga ochracea</i>	
29	hémocultures	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	2
30	liquide d'ulcérations génitales	<i>E. faecalis</i>	
31	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O6	2
	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O1	4
33	urines	<i>E. coli</i>	1
36	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
37	urines	<i>E. coli</i>	1
39	hémocultures	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
43	urines	<i>E. coli</i>	1
	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
45	selles	<i>P. aeruginosa</i> non agglutinable	2
46	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
	prélèvement vaginal	<i>S. epidermidis</i>	
	hémocultures cathéter artériel	<i>Enterobacter</i>	
	hémocultures cathéter artériel	<i>Acinetobacter baumanii</i>	1
	hémocultures cathéter artériel	<i>E. coli</i>	4
	hémocultures cathéter artériel	<i>S. epidermidis</i>	
	hémocultures cathéter artériel	<i>S. epidermidis</i>	1
48	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
49	urines	<i>Morganella morganii</i>	1
	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
50	urines	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	4
52	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
53	LBA	<i>S. xylosus</i>	
54	hémocultures	<i>S. warneri</i>	
	hémocultures	<i>S. epidermidis</i>	
	prélèvement de gorge	<i>S. epidermidis</i>	
	hémocultures	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
55	hémocultures	<i>Streptococcus</i> (espèce?)	
58	urines	<i>E. coli</i>	1
59	urines	<i>E. coli</i>	1
	gorge	<i>Streptococcus mitis, sanguis, oralis</i>	
	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O2	1
	liquide de brossage alvéolaire	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	2
	urines	<i>E. faecalis</i>	
60	LBA	<i>S. epidermidis</i>	
61	selles	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O6	2
63	selles	<i>P. aeruginosa</i> multi sensible	4
64	LBA	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	2
66	LBA	<i>P. aeruginosa</i> sérovar O11	2
67	LBA	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	

## *RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES*

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shene JP, Young LS. *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis. 2002; 34: 730-51.
2. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. *Infections in the neutropenic patient - new views of an old problem*. Hematology. 2001 : 113-39.
3. Beytout J, Travade P, Petit MF. [Treatment of infection in granulopenic patient Lessons from international studies] Presse Med. 1988; 17: 1950-3.
4. Gencer S, Salepçi T, Ozer S. *Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients*. J Infect. 2003; 47: 65-72.
5. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, Rossi M, Schimpff SC, Tattersall M, Viscoli C. *Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials*. Eur J Cancer Clin Oncol. 1988; 24 Suppl 1: S35-45.
6. Pene F, Rieux C, Pautas C, Horchani R, Rafi H, Jabot-Lestang L, Cordonnier C. *Prise en charge des neutropénies fébriles à haut risque en hématologie*. Cordonnier C. et Herbrecht R. *Infections en hématologie*. Paris : John Libbey Eurotext, 2000 : 9-32
7. Schaison G, Leverger G, Arlet G. [Probabilistic treatment with ceftazidime of infections in neutropenic patients]. Presse Med. 1988; 17: 1988-90
8. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med. 1966; 64: 328-40
9. Viscoli C. *The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients*. J Antimicrob Chemother. 1998; 41 Suppl D: 65-80
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shene JP, Young LS. *1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever*. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Di 1997; 25: 551-73.

11. Rolston KVI, Bodey GP. Infections in Patients with Cancer. Section 39: Infection in the Cancer Patient. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2003 (Bookshelf PubMed NCBI)
12. Yeung SCJ, Escalante CP. Oncologic Emergencies, Neutropenic Fever. Section 40: Oncologic Emergencies *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2003 (Bookshelf PubMed NCBI)
13. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, Bucaneve G, Crokaert F, Kern WV, Klastersky J, Langenaeken I, Micozzi A, Padmos A, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP. *Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adul*to Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 1108-15.
14. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. *Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 891-4
15. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. *Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia*. *N Engl J Med*. 1971; 284: 1061-1065.
16. laboratoire G.S.K. Monographie FORTUM® FORTUMSET®. *Vidal*. ed. Issy les Moulineaux : éditions du Vidal, 2005
17. Rains CP, Bryson HM, Peters DH. Ceftazidime. *An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy*. *Drugs*. 1995; 49: 577-617.
18. Bergogne-Berezin E. [Structure-activity relationship of ceftazidime. Consequences on the bacterial spectrum]. *Presse Med*. 1988; 17: 1878-82.
19. Leroy A, Leguy F, Borsa F, Spencer GR, Fillastre JP, Humbert G. *Pharmacokinetics of ceftazidime in normal and uremic subjects*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25: 638-42.

20. Leroy A, Fillastre JP, Humbert G, Borsa F, Leguy F, Spencer GR. [Pharmacokinetics of ceftazidime in healthy and renal failure subjects]. Presse Med. 1988 Oct 26;17(37):1917-20.
21. Saint Raymond A, Genillier P, Lenoir G. [Pharmacokinetics of ceftazidime in cystic fibrosis]. Presse Med. 1988; 17: 1925-7.
22. Richards DM, Brogden RN. *Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use.* Drugs. 1985; 29: 105-61.
23. Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL. *Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury.* Clin Infect Dis. 1992; 14: 458-63.
24. Dailly E, Pannier M, Jolliet P, Bourin M. *Population pharmacokinetics of ceftazidime in burn patient.* Br J Clin Pharmacol. 2003; 56: 629-34.
25. Cappelletty DM, Kang SL, Palmer SM, Rybak MJ. *Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against Pseudomonas aeruginosa in an in vitro infection model.* Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 1797-801.
26. Robaux MA, Dube L, Caillon J, Bugnon D, Kergueris MF, Navas D, Le Conte P, Baron D, Potel G. *In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of ceftazidime alone or in combination with amikacin relative to human kinetic profiles in a Pseudomonas aeruginosa rabbit endocarditis model.* J Antimicrob Chemother. 2001; 47: 617-622.
27. Chetaille E, Masmoudi K, Dimier-David L, Hary L, Schmit JL, Andrejak M. [Convulsions associated with the administration of excessive dose of ceftazidime in patients with renal failure]. Therapie. 1994; 49 : 435-438.
28. Chetaille E, Hary L, de Cagny B, Gras-Champel V, Decocq G, Andrejak M. [Convulsive crisis associated with an overdose of cefepime]. Therapie. 1998; 53: 167-168.

29. Le Normand Y, Milpied N, Kergueris MF, Harousseau JL. *Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients*. Int J Biomed Comput. 1994; 36: 121-125.
30. Singlas E, Taburet AM. *Administration répétée. Perfusion. Abrégé de pharmacocinétique*. Edition : HOECHST BIOLOGIE. 1990 : 4-90
31. Jehl F, Monteil H, Minck R. [Focus and value of the assay of 5 beta-lactams using high-performance liquid chromatography]. Pathol Biol (Paris). 1983; 31: 370-374.
32. Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976; 16: 31-41.
33. Nicolau DP, Nightingale CH, Banevicius MA, Fu Q, Quintiliani R. Serum bactericidal activity of ceftazidime : continuous infusion versus intermittent injections. Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 61-64.
34. Daenen S, Erjavec Z, Uges DRA, De Vries-Hospers HG, DeJonge P, Halie MR. *Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995; 14: 188-192.
35. Pea F, Viale P, Damiani D, Pavan F, Cristini F, Fanin R, Furlanut M. *Ceftazidime in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: helpfulness of continuous intravenous infusion in maximizing pharmacodynamic exposure*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3550-3553
36. Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. *Pharmacokinetics of ceftazidime in febrile neutropenic patients*. Scand J Infect Dis. 2001; 33: 222-226.
37. Drusano GL, Plaisance KI, Forrest A, Bustamante C, Devlin A, Standiford HC, Wade JC. *Steady-state pharmacokinetics of imipenem in febrile neutropenic cancer patients*. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1420-1422

38. Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar CR, Sigmon MA. *Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy*. Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34: 702-708.
39. Albanèse J, Durbec O, Martin C. *Antibiothérapie empirique en réanimation*. Conférences d'actualisation de la SFAR. 1996 : 341-364.
40. Mouton JW, Vinks AA. *Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations*. J Antimicrob Chemother. 1996; 38: 5-15
41. Mouton JW, Vinks AA, Punt NC. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion*. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 733-738
42. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. *Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections*. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 691-695
43. Gorschluter M, Hahn C, Fixson A, Mey U, Ziske C, Molitor E, Horre R, Sauerbruch T, Marklein G, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A. *Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison*. Support Care Cancer. 2003; 11 : 362-370
44. Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Perez C, Vazquez L, Julia A, Palau J, Gutierrez M, Capote FJ, Ramos F, Benlloch L, Larrea L, Jarque I; Spanish PETHEMA Group. *Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial*. J Antimicrob Chemother. 2002; 50 : 79-88

**Nom - Prénoms :** BRUN FITTON - Anne

Lucie Geneviève

**Titre de la Thèse :**

*Perfusion continue de ceftazidime dans les neutropénies fébriles en hématologie :*

*Appart du suivi thérapeutique et interprétation clinico-biologique*

*Etude rétrospective au CHU de Nantes*

---

**Résumé de la Thèse :**

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est un outil nécessaire au clinicien pour garantir l'efficacité et la tolérance d'un traitement. Si les antibiotiques à marge thérapeutique étroite, comme les aminosides, sont classiquement dosés en routine, il n'en est pas de même pour les βlactamines. Pourtant, le dosage plasmatique des βlactamines peut s'avérer très utile à la prise en charge anti-infectieuse de patients dont les caractéristiques pharmacocinétiques diffèrent de celles des volontaires sains, comme les patients brûlés ou atteints de mucoviscidose. Dans cette optique des dosages plasmatiques de ceftazidime sont réalisés en routine au laboratoire de pharmacologie du CHU de Nantes.

En hématologie, le STP de la ceftazidime est essentiellement réalisé chez des patients neutropéniques. Chez ces patients, la ceftazidime est administrée en perfusion continue, en traitement probabiliste dès l'apparition de la fièvre. Le manque de données bibliographiques ne permet pas de déterminer quel intervalle thérapeutique est adapté à cette population de patients, et quels facteurs physiopathologiques influencent la pharmacocinétique de la ceftazidime pour les patients neutropéniques fébriles.

Ce travail a consisté en une étude rétrospective des dossiers cliniques et biologiques de 67 patients pour lesquels 163 dosages plasmatiques de ceftazidime ont été réalisés sur une période de deux ans entre début juin 2003 et fin mai 2005. Les résultats pharmacologiques, bactériologiques et cliniques ont permis de déterminer un intervalle thérapeutique de la ceftazidime chez les patients neutropéniques fébriles, adapté à l'écologie bactérienne locale ; ainsi que les critères à prendre en compte pour adapter la posologie. La mise en place d'une adaptation posologique systématique après le premier résultat de dosage apparaît nécessaire pour une meilleure prise en charge antibiothérapeutique de ces patients.

---

**MOTS CLES :**

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE, CEFTAZIDIME, NEUTROPENIE FEBRILE,  
PERFUSION CONTINUE, HEMATOLOGIE,

---

**JURY**

**PRESIDENT :** **Mme Nicole GRIMAUD**, Maître de Conférences de Pharmacologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESSSEURS :** **Mme Marie-France KERGUERIS**, Praticien Hospitalier  
Laboratoire de Pharmaco-toxicologie, Hôtel Dieu, CHU Nantes

**Mme Jocelyne CAILLON**, Praticien Hospitalier  
Laboratoire de Bactériologie, Hôtel Dieu, CHU Nantes

**M. Noël MILPIED**, Praticien Hospitalier  
Service des Maladies du Sang, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

**Mme Dominique NAVAS-HOUSSAIS**, Praticien Hospitalier  
Pharmacie, Hôtel Dieu, CHU Nantes

**M. Laurent VERNHET**, Maître de Conférences de Toxicologie  
Faculté de Pharmacie de Rennes 1

---

**Adresse de l'auteur :** 7 rue Alsace Lorraine, Allée de la Sèvre, 44 400 REZE