

ANNEE 2003

N°

THESE
pour le
DIPLOME D' ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Monsieur Chiquet Damien

Présentée et soutenue publiquement le 16 mai 2003

Adaptation posologique des antibiotiques chez le brûlé .
Etude de pharmacocinétique de population de la ceftazidime au
centre de soins intensifs des brûlés au CHR de Nantes.

Président : Monsieur A. Pineau, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : Madame N. Grimaud, Maître de conférence de Pharmacologie

Monsieur E. Dailly, Pharmacien assistant hospitalo-universitaire

Madame B. Massonnet, Pharmacien officinal



Sommaire

Pages

Introduction.....	7
1^{ère} partie : Physiopathologie et particularités pharmacocinétiques du brûlé..	10
I- Gravité des brûlures.....	11
A) Critères de gravité des brûlures.....	11
B) Indices pronostiques et évaluation de la gravité.....	19
II- Physiopathologie du brûlé.....	22
A) Phase initiale.....	22
B) Phase secondaire.....	23
III- Particularités pharmacocinétiques du brûlé.....	29
A) Absorption.....	32
B) Liaison aux protéines plasmatiques.....	33
C) Volume de distribution.....	33
D) Clairance.....	35
2^{ème} partie : L' antibiothérapie chez le brûlé.....	40
I- Indications de l' antibiothérapie.....	41

II- Etude des différents antibiotiques utilisés chez le brûlé.....	42
A) Les aminosides.....	42
B) Les β -lactamines.....	49
C) Les glycopeptides.....	65
D) Les fluoroquinolones.....	68
E) La fosfomycine.....	71
3^{ème} partie : Etude de la ceftazidime chez le brûlé.....	73
I- Caractéristiques générales de la ceftazidime	75
A) Activité antibactérienne.....	75
B) Structure.....	78
C) Mécanisme d' action antibactérien.....	79
D) Mécanismes de résistance bactérienne.....	80
E) Pharmacocinétique.....	82
F) Indications.....	85
G) Posologies et modalités d' administration.....	85
H) Effets indésirables.....	86
I) Interactions.....	88
J) Contre-indications.....	89
II- Etude pharmacocinétique de population de la ceftazidime chez le brûlé.....	90
A) Critères d' inclusion et méthode.....	91
B) Estimation des paramètres de population à partir des données du groupe de référence.....	93
C) Résultats.....	96
D) Discussion.....	101
Conclusion.....	105

Annexes.....	108
Table des matières.....	114
Liste des tableaux.....	119
Liste des figures.....	121
Liste des annexes.....	124
Bibliographie.....	126

Introduction

La brûlure est une des lésions traumatiques les plus fréquentes dans le monde. Chaque année, approximativement 200000 cas sont répertoriés en France. Environ 10000 d'entre eux sont hospitalisés, dont un tiers en centre spécialisé. Parmi eux, 15 % sont atteints sur plus de 60 % de la surface corporelle. La cause de 80 % des brûlures est la chaleur et 60 % des cas surviennent lors d'accidents domestiques.

Le pronostic initial des brûlés les plus graves s'est amélioré au cours des 20 dernières années, grâce notamment à une prise en charge précoce optimale des perturbations hémodynamiques, qui caractérisent la brûlure dès les premières heures post-traumatiques.

La prise en charge du brûlé est codifiée. Les premiers secours administrés sur les lieux de l'accident ainsi que les conditions de transport du blessé puis les soins prodigués à l'hôpital en général doivent être méthodiques et efficaces. Il s'agit notamment du triage, de l'examen clinique initial, de l'évaluation de la brûlure et de l'estimation de sa gravité, de la mise en condition du patient et de l'administration raisonnée de diverses thérapeutiques.

Les sujets gravement brûlés présentent un tableau physiopathologique mouvant et complexe qui affecte théoriquement les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination des médicaments.

En pratique clinique quotidienne, le réanimateur est amené à recourir à des traitements antibiotiques puissants car le sujet brûlé est très vulnérable vis à vis des infections bactériennes.

La difficulté des traitements réside dans le fait que le tableau physiopathologique particulier du brûlé peut amener à des posologies inappropriées à son état (surdosage ou sous-dosage) car adaptées à des patients dont le statut pharmacocinétique est standard.

Les études faites dans ce domaine sont relativement rares et concernent le plus souvent un petit nombre de patients.

La ceftazidime est un antibiotique de la famille des β -lactamines, du groupe des céphalosporines de troisième génération qui est notamment active sur de nombreuses bactéries à Gram négatif responsables d'infections nosocomiales, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*.

Cet antibiotique est très utilisé chez les brûlés mais la posologie peut être variable d'un individu à l'autre car de nombreux paramètres peuvent influencer la cinétique de ce médicament chez le brûlé.

Les paramètres influençant la pharmacocinétique de la ceftazidime chez le brûlé sont relativement peu maîtrisés. Une meilleure connaissance de ces paramètres permettrait de pouvoir déterminer avec plus de précision la posologie idéale adaptée au profil pharmacocinétique du patient et aux germes responsables de l'infection.

Après un rappel des caractéristiques physiopathologiques et pharmacocinétiques du brûlé, nous présenterons les différents antibiotiques utilisés chez les brûlés en faisant la revue des diverses études qui ont été faites afin de pouvoir faire un bilan des données disponibles sur chacun de ces médicaments.

Enfin, nous présenterons de manière plus détaillée la ceftazidime sur laquelle nous avons établi une étude de pharmacocinétique de population à partir des données provenant de patients brûlés, hospitalisés à Nantes au centre de soins intensifs des brûlés de l'Hôtel-Dieu, sur une période de 4 ans.

Cette étude a pour but de déterminer les paramètres influençant la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients brûlés.

1^{ère} partie

Physiopathologie et particularités pharmacocinétiques du brûlé

I- Gravité des brûlures:

A) Critères de gravité des brûlures :

La gravité d' une brûlure est déterminée en premier lieu par sa **surface** et sa **profondeur**. Néanmoins, d'autres paramètres comme l' **âge**, le **terrain**, l' existence de **lésions d' inhalation de fumées**, la **localisation des brûlures** et la **précocité de la réanimation** peuvent jouer un rôle déterminant (65).

1) La surface de la brûlure :

C' est le paramètre le plus important car c' est de lui que dépendent les répercussions générales de la lésion cutanée, comme les pertes hydroélectrolytiques et les pertes caloriques. Elle est calculée en pourcentage de la surface corporelle totale en utilisant des règles ou schémas préétablis :

- La **règle des neuf de Wallace** divise la surface corporelle en plusieurs segments valant chacun neuf pour cent ou un multiple de neuf pour cent de la surface corporelle totale : l' extrémité céphalique (tête+crâne+cou) représente neuf pour cent de la surface corporelle, chaque membre supérieur représente neuf pour cent. Chaque membre inférieur correspond à dix-huit pour cent de la surface corporelle, de même que chaque face du tronc. Enfin, le périnée et les organes génitaux externes représentent un pour cent .

Cette règle ne peut être appliquée à l' enfant car son extrémité céphalique représente une surface plus importante que chez l' adulte. Par ailleurs, l' inconvénient de cette règle est d' être difficilement utilisable pour des brûlures de petites dimensions ou disséminées sur la surface cutanée.

- On peut également utiliser le fait que la face d' une main d' un individu représente un peu plus de un pour cent de sa surface corporelle.

- Enfin, il existe des schémas représentant la surface cutanée avec un pourcentage précis attribué à chaque segment de surface et, ceci, en tenant compte des variations avec l' âge suivant les **tables de Berkow**, c' est cette règle qui est suivie au centre des brûlés à Nantes (tableaux 1 et 2).

Tableau 1 : Tables de Berkow : évaluation de la surface brûlée en pourcentage de la surface corporelle en fonction de l' âge. Chaque chiffre correspond au pourcentage représenté par une face de chaque segment corporel.

	Adulte	10-15 ans	5-9 ans	1-4 ans	0-1 an
Tête	3,5	5	6,5	8,5	9,5
Cou	1	1	1	1	1
Tronc	13	13	13	13	13
Bras	2	2	2	2	2
Avant-bras	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Main	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Périnée	1	1	1	1	1
Fesse	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Cuisse	4,75	4,5	4,25	3,25	2,75
Jambe	3,5	3	2,75	2,5	2,5
Pied	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75

Tableau 2 : Tableau des surfaces brûlées.

TABLEAU DES SURFACES BRULÉES

NOM

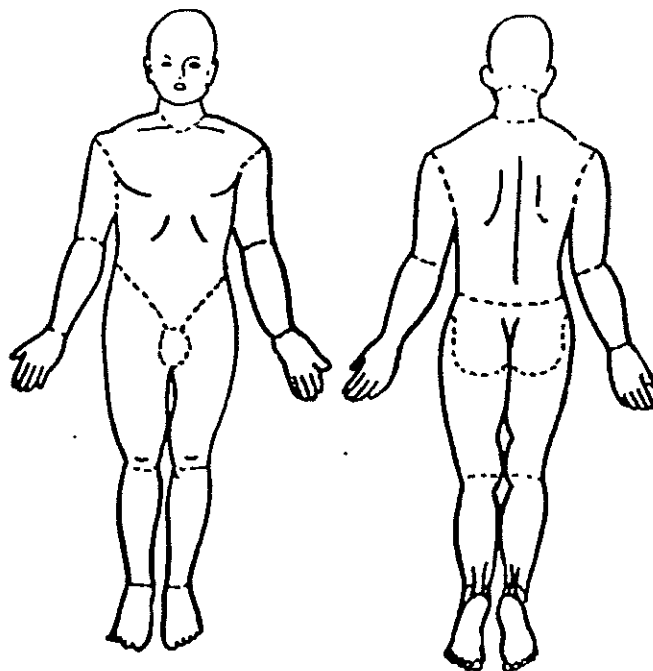
AGE

La moitié des régions ci-dessous représente X % de la surface du corps.

	Adulte	15 ans	10 ans
Tête	3 1/2	4 1/2	5 1/2
Cou	1	1	1
Tronc	13	13	13
Bras	2	2	2
Av.-bras ...	1 1/2	1 1/2	1 1/2
Main	1 1/4	1 1/4	1 1/4
Org. gén. ..	1	1	1
Fesse	2 1/2	2 1/2	2 1/2
Cuisse	4 3/4	4 1/2	4 1/4
Jambe	8 1/2	8 1/4	8
Pied	1 3/4	1 3/4	1 3/4

Superficiel 

Profond 



N°

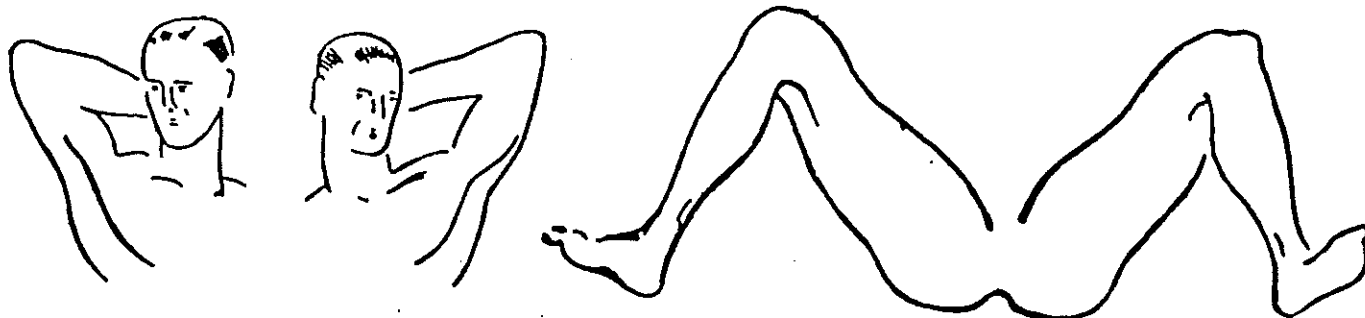
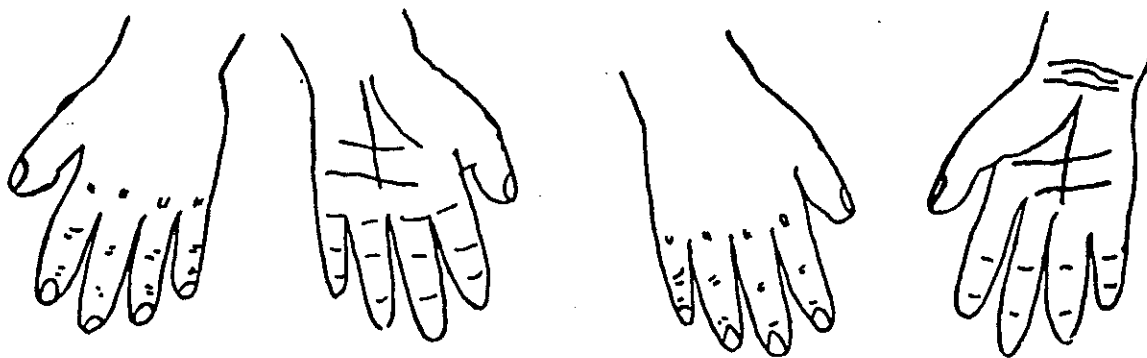
DATE

Surfaces brûlées

Tête	
Cou	
Tronc	
Bras	
Av.-bras	
Main	
Org. gén. ...	
Fesse	
Cuisse	
Jambe	
Pied	
Total %	

Superficiel % :

Profond % :

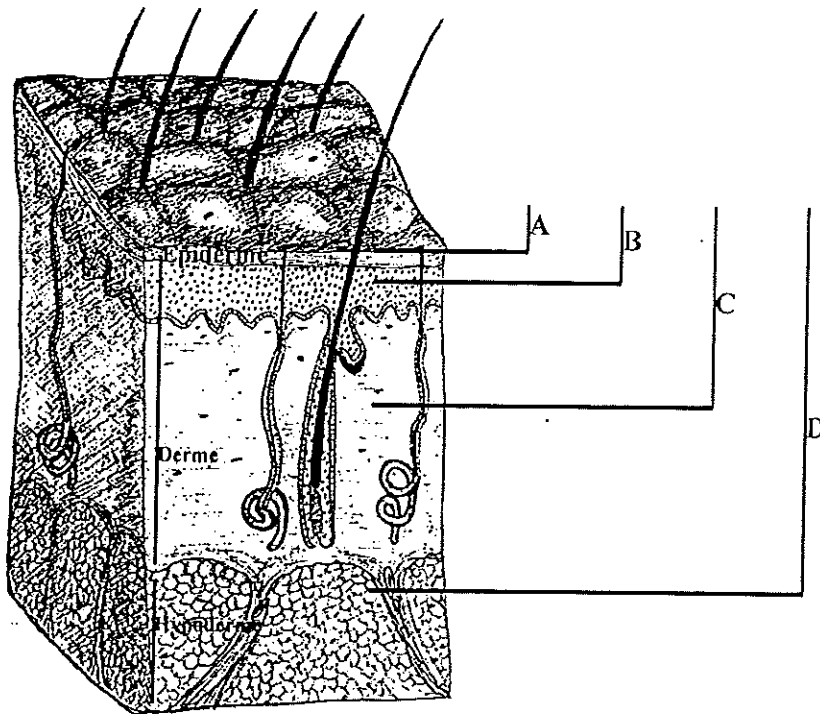


2) La profondeur de la brûlure :

C'est de la profondeur de la brûlure que dépend l'évolution cicatricielle, tant en termes de durée que de résultats (figure 1).

Figure 1 : Correspondance histologique des différentes profondeurs de brûlures.

A : 1^{er} degré, B : 2^{ème} degré superficiel, C : 2^{ème} degré profond, D : 3^{ème} degré.



On distingue trois degrés de brûlures :

- Le **premier degré** correspond à un coup de soleil léger. Il s'agit, au plan histologique, d'une lésion qui intéresse uniquement l'épiderme, sans atteinte de la basale et de la couche des cellules de Malpighi. En fait, la chaleur n'a détruit que des cellules dont la destinée était la desquamation. Ces lésions apparaissent rouges, chaudes et douloureuses. Il n'y a pas de phlyctènes dans les lésions du premier degré. La **cicatrisation spontanée est obligatoire en quelques jours sans aucune séquelle.**

- Le **deuxième degré** correspond à une atteinte plus ou moins profonde du derme, ce qui permet de distinguer les brûlures du deuxième degré superficiel et les brûlures du deuxième degré profond.

La caractéristique pathognomonique de toutes les brûlures du deuxième degré est la présence de phlyctènes.

Dans le **deuxième degré superficiel**, la brûlure entraîne une destruction de la quasi-totalité de l'épiderme et s'arrête au niveau de la basale, découvrant la papille dermique. Les capacités de régénération restent importantes ce qui permet une cicatrisation rapide en une à deux semaines à partir des nombreuses cellules de Malpighi sur-vivantes. Cette **cicatrisation se fait, dans la grande majorité des cas, sans laisser persister de séquelle** (c'est l'atteinte du derme qui est responsable de la formation d'un tissu cicatriciel).

Au contraire, dans les brûlures du **deuxième degré profond**, la lésion détruit non seulement l'épiderme et la basale, mais aussi une épaisseur importante du derme, ne laissant intacts que le derme profond et les quelques éléments épidermiques satellites des poils, des glandes sudoripares et les glandes sébacées. Dans ce cas, l'évolution spontanée sera longue (deux à quatre semaines) et se fera vers une cicatrice indélébile en raison de la reconstruction naturelle d'un derme anormal, inflammatoire puis fibreux et hypertrophique. Cette **cicatrisation spontanée est aléatoire, remise en question par la moindre complication (le plus souvent**

infection ou dénutrition) qui, en détruisant les éléments épidermiques survivants, peut empêcher toute cicatrisation et imposer la réalisation d'une greffe.

La distinction clinique entre brûlure du deuxième degré superficiel et brûlure du deuxième degré profond se fait sur l' aspect et la sensibilité du plancher de la phlyctène après excision de celle-ci (tableau 3).

Tableau 3 : Eléments de diagnostic de profondeur.

Signes cliniques	Brûlures superficielles	Brûlures profondes
Sensibilité	douleur + + +	peu ou pas douloureuse
Phlyctènes	importantes, parois épaisses	éclatées, parois minces
Couleur	rouge, blanchit à la vitropression	blanc, brun, ou rouge ne réagit pas à la vitropression
Texture	souple	cuir si flamme, souple si liquide chaud
Base des poils ou cheveux	adhérente	fragile, cède

Dans les lésion superficielles, ce plancher, caractéristique de la papille dermique, apparaît rouge, bien vascularisé, excessivement sensible et spontanément douloureux. Au contraire, dans les lésions du deuxième degré profond, le plancher de la phlyctène est blanc-rosé, mal vascularisé et présente une sensibilité diminuée.

- Les brûlures du **troisième degré** enfin, sont caractérisées par l' absence de phlyctène. La peau brûlée reste adhérente, a une couleur qui va du blanc au noir en passant par le marron et n' a plus aucune sensibilité. Il s' agit d' une nécrose qui intéresse la totalité de la peau, détruisant épiderme et derme et s' arrêtant suivant les cas, au niveau de l' hypoderme, du muscle ou même des tendons et des os. Aucune cicatrisation n' est alors possible. **La guérison ne peut être obtenue que par la réalisation d'une excision de la nécrose suivie de la pose d'une greffe (seule l'autogreffe permet une couverture définitive).**

A l' opposé de celles du premier degré, les brûlures du deuxième degré profond et du troisième posent de difficiles problèmes du fait, d' une part, de la longueur de leur

évolution qui expose la victime aux risques de l' infection et, d' autre part, de leur avenir cicatriciel.

3) L' existence de lésions pulmonaires secondaires à l' inhalation de fumées :

Les brûlures qui surviennent au cours des incendies sont très fréquemment accompagnées d' inhalation massive de fumées.

Celles-ci, outre les intoxications systémiques qu' elles peuvent provoquer (intoxication au monoxyde de carbone ou aux cyanures) sont le plus souvent responsables de brûlures chimiques de la muqueuse bronchique. Dans les centres de brûlés, environ 20% des patients hospitalisés souffrent de ces lésions pulmonaires qui augmentent considérablement la gravité de la brûlure cutanée puisque, **suivant les auteurs, la mortalité de l'association des lésions pulmonaires-lésions cutanées s'échelonne de 20 à 100% (60)(20).**

4) L' âge de la victime :

Il s' agit là d' un élément déterminant de la gravité d' une brûlure, ce dont témoigne la participation de ce paramètre à la majorité des indices de pronostic vital utilisés en ce domaine. En particulier, le plus connu et le plus utilisé de ces indices, l' indice de Baux (somme de l' âge et du pourcentage de surface corporelle brûlée, calculé selon les tables de Berkow), confère à chaque année un poids équivalent à celui donné à chaque pour cent de brûlure.

En réalité, **c'est surtout aux âges extrêmes de la vie que le pronostic vital se dégrade.** Une étude par analyse logistique effectuée sur deux groupes importants de brûlés a permis de montrer qu' en ce qui concerne les adultes, l' âge n' intervient

qu' au-delà de 50 ans dans le pronostic vital et pèse alors plus lourd sur ce dernier que ne le prévoit l'indice de Baux (19).

5) Le terrain pathologique :

En dehors de l' âge, l' existence d' un **terrain pathologique est un facteur aggravant important de la brûlure**. Il faut ici insister sur l'**alcoolisme**, en raison de sa fréquence et de ses effets délétères particulièrement marqués sur l'évolution générale et locale de la brûlure. Est également péjorative la préexistence de **pathologies cardiaques et neurologiques** (22), d' une **insuffisance rénale**, d' une **dépression immunitaire**, d' un **diabète**.

6) La localisation de la brûlure :

Les brûlures localisées au niveau du **visage** présentent une gravité particulière. En effet, à la période initiale, elles font courir le risque d' un œdème des voies respiratoires supérieures, puis elles peuvent entraîner des complications oculaires (inocclusion palpébrale, infections), enfin elles peuvent laisser persister des séquelles cicatricielles dont le retentissement psychologique et social est majeur.

La localisation des brûlures aux **mains** est également un facteur aggravant en raison des risques fonctionnels (l' atteinte des tendons extenseurs des doigts est fréquente dans les brûlures profondes) et esthétiques.

Enfin, les brûlures proches du **périnée** présentent un risque accru de complications infectieuses.

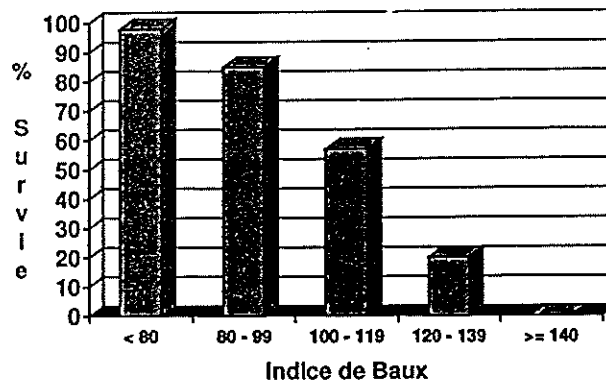
B) Indices pronostiques et évaluation de la gravité :

1) Les indices pronostiques : évaluation du risque vital :

La construction d'indices de gravité permettant d'évaluer le pronostic vital se fait à partir de la combinaison de différents paramètres de gravité précédemment décrits. On attribue à chaque paramètre un coefficient en fonction de son poids dans l'évolution de la brûlure.

L'**indice de Baux** est construit en additionnant l'âge en année et la surface de la brûlure en pourcentage de la surface corporelle. Un indice de Baux supérieur à 100 était, il y a 30 ans, considéré comme pratiquement toujours fatal. Aujourd'hui, les progrès réalisés permettent la survie d'une proportion relativement importante pour des indices au-delà de cette limite (figure 2).

Figure 2 : Pourcentage de survie en fonction de l' indice de Baux. Analyse sur une population de 1942 patients adultes hospitalisés dans le centre des brûlés de Cochin de janvier 1997 à janvier 2000.



D' autres indices pronostiques plus ou moins complexes sont utilisés :

Coste, Wassermann et Venot ont proposé une modification de l' indice de Baux en tenant compte du poids accru de l'âge au-delà de 50 ans. Cet indice est calculé en ajoutant à la surface brûlée non plus l' âge en année mais deux fois le nombre d' années au-delà de 50 ans.

L' **indice UBS** additionne la surface brûlée totale et trois fois la surface brûlée au troisième degré (surfaces exprimées en pourcentage de la surface corporelle).

L' **indice ABSI de Tobiasen (61)**, fait intervenir plusieurs paramètres dont la surface totale de la brûlure, l' âge, l' existence de brûlures du troisième degré, l' existence de lésions d' inhalation et le sexe de la victime.

L' **indice de Roi (51)**, fait intervenir de nombreux paramètres et est calculé à partir d' une formule complexe nécessitant le recours à un ordinateur.

Quel que soit l'indice, il est essentiel de considérer que l'utilisation d'un indice ne se conçoit que dans le cadre de l'analyse d'une population large et non pour évaluer les risques d'un individu. **Les indices pronostiques permettent ainsi de comparer les résultats observés dans deux populations, qu'il s'agisse de populations traitées dans des institutions différentes ou de populations traitées dans la même unité mais à des époques différentes.**

2) Evaluation globale de la gravité ; « grands et petits brûlés » :

Il ne s'agit plus ici de déterminer une probabilité de survie, mais d'évaluer la gravité globale du patient afin de définir les moyens qui doivent être mis en œuvre pour une prise en charge adéquate.

Le terme « grand brûlé », consacré par l'usage, est peu satisfaisant. En effet, il laisse supposer que la gravité est essentiellement fonction de la surface de la brûlure, alors que, nous venons de le voir, de nombreux autres facteurs interviennent.

Trois catégories de gravité peuvent se distinguer :

La première catégorie regroupe les patients victimes de **brûlures bénignes** : La surface de la brûlure n'excède pas 2% de la surface corporelle, il n'y a pas de lésions du troisième degré ou de lésions du deuxième degré du visage ou des mains, l'âge du patient se situe entre 3 et 60 ans et il n'existe pas de pathologie lourde.

Les **brûlés de moyenne gravité** ont une surface de brûlure totale entre 2 et 10% de la surface corporelle, la surface brûlée au troisième degré n'excède pas 2%, il n'y a pas de brûlure au troisième degré au niveau du visage ou des mains. Leur âge est

compris entre 3 et 60 ans ou, s' il est en dehors de ces limites, les caractéristiques de leurs brûlures correspondent à la première catégorie.

La **troisième catégorie** regroupe les brûlés graves qui correspondent aux patients qui ne sont pas inclus dans les deux premières catégories (brûlures bénignes et brûlures de moyenne gravité).

II- Physiopathologie du brûlé :

Quelle que soit leur étiologie, les brûlures étendues sont suivies d'une période de choc intense appelée « phase initiale ». La destruction étant avant tout localisée au niveau de la peau, elle est la cause de désordres métaboliques spécifiques qui signent la « phase secondaire » (35).

A) Phase initiale :

La destruction cellulaire induit une **réaction inflammatoire aiguë** et une **extravasation** qui s' extériorise sous la forme d'**exsudats** et d' **oedèmes locaux**. Cette extravasation est causée par deux phénomènes. D' une part, l'augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une hyperosmolarité interstitielle qui, elle-même, accentue la fuite d' eau et de sodium des vaisseaux au niveau de la lésion ; il en résulte la formation d'oedèmes. D' autre part, une diminution du potentiel transmembranaire des cellules lésées (dysfonctionnement de la pompe sodium/potassium) provoque au sein des cellules avoisinantes, une séquestration intracellulaire d' eau et de sodium qui accentue l'**hypovolémie** ; des exsudats apparaissent. Enfin, l' hémolyse et le relargage de substances vasoactives contribuent à la **diminution des débits sanguins locaux**.

Ces phénomènes induisent une restriction majeure de l'apport sanguin et peuvent entraîner une **aggravation des lésions locales**, des troubles digestifs (**lésions ulcéreuses**), une **insuffisance rénale fonctionnelle**, un **œdème interstitiel** et une **hypoprotidémie**.

Cette période de choc potentiel dure **36 à 48 heures**. Elle est d' autant plus courte que le remplissage vasculaire est plus précoce (au cours des premières heures).

B) Phase secondaire :

La phase secondaire fait suite à la période initiale ; elle est caractérisée par diverses perturbations métaboliques.

1) Altérations de la thermorégulation :

La peau est l' effecteur de la thermorégulation. Sa destruction entraîne une **augmentation des déperditions thermiques** et l' exsudat accentue les pertes par évaporation.

2) Hypermétabolisme :

Le stress de la brûlure et la thermolyse importante conduisent à un dérèglement de l' axe hypothalamo-hypophysaire avec modification des sécrétions endocriniennes : hyperproduction d' hormones catabolisantes et production relativement insuffisante d' hormones anabolisantes. Cela se concrétise par une **hypersécrétion de catécholamines, glucagon et glucocorticoïdes** et parallèlement par une **pénurie relative d' hormone de croissance et d' insuline** qui contribuent à modifier le métabolisme du malade .

Une **hyperglycémie** apparaît ; elle est suivie d' une intense **lipolyse** qui permet la mobilisation d' acides gras utilisables comme source d'énergie. Ces perturbations métaboliques amènent à des **retards de cicatrisation**, une **hypercoagulabilité**, des **troubles respiratoires** (hypoxie modérée), un **iléus paralytique suivi de diarrhées hyperosmolaires ou infectieuses**, une **insuffisance rénale fonctionnelle ou organique** et des troubles du comportement qui viennent compléter ce tableau.

L' hypermétabolisme continuera d' être observé jusqu' à la guérison (33).

3) Etat de dénutrition :

Chez les brûlés, la **dépense énergétique et les pertes azotées sont les plus élevées en pathologie humaine**, non seulement du fait de leur intensité mais également de leur durée.

L'absence d' apport nutritionnel crée rapidement un état de dénutrition associé à des carences spécifiques de micronutriments aux conséquences fonctionnelles parfois dramatiques. Les premiers jours voire semaines sont marqués par une mauvaise utilisation des substrats, avec notamment de profondes perturbations du métabolisme protéique.

On estime en général qu' il existe un lien de proportionnalité entre le degré d'hypermétabolisme, donc des besoins énergétiques, et la gravité de la brûlure exprimée en termes de surface et surtout de profondeur. **Cet état de dénutrition, qui s' installe plus ou moins rapidement, participe au retard de cicatrisation** (33).

4) Perturbations immunologiques :

Le brûlé est immunodéprimé. Cette dépression concerne à la fois l'immunité spécifique et aspécifique.

La diminution temporaire des taux de complément et de fibronectine, celle des immunoglobulines entraînent une diminution des capacités d'opsonisation (augmentation de la vulnérabilité à la phagocytose). Les cellules du système réticulo-endothélial sont saturées par les débris cellulaires et les produits libérés par l'hémolyse intravasculaire, voire par certains solutés employés dans le remplissage vasculaire. Leurs propriétés de défense et d'épuration en sont affectées.

Après un pic initial, il existe une leucopénie qui ne se corrigera qu'au bout de sept à dix jours. Les capacités de prolifération, de chémotactisme, de phagocytose et de bactéricidie des polynucléaires sont diminuées. Le nombre de lymphocytes circulants subit la même évolution biphasique (augmentation initiale puis diminution). Les cellules NK (Natural Killer) ont une activité cytotoxique diminuée et ne répondent pas à la stimulation par l'IL-2. La réponse sécrétoire des lymphocytes-B (Ig-G, Ig-M) est diminuée du 8^{ème} au 33^{ème} jour (3)(15)(56).

5) L' infection :

Le brûlé est donc sensible à l' infection : il est immunodéprimé ; il a perdu tout ou partie d'une peau dont on connaît les propriétés protectrices ; il bénéficie, pour survivre, de moyens de réanimation invasifs ; les gestes chirurgicaux et la manipulation d'une plaie potentiellement contaminée stimulent en permanence une réaction inflammatoire constamment présente. L' infection, lorsqu' elle survient, aggrave notablement le tableau. Lorsque la réaction inflammatoire est d' origine infectieuse, on parle de sepsis. C' est souvent ce qui précipite le brûlé vers un état de défaillance multi-viscérale qui est le mode habituel de décès tardif du patient. **L' infection aggrave en effet la dépression immunitaire qui favorise l' infection**

entraînant le patient dans un cercle vicieux auto-aggravé. La lutte contre l'infection est donc primordiale (11).

a) Signes cliniques et biologiques de l'infection :

C'est la modification de l'équilibre obtenu qui signe la complication infectieuse (figure 3). La fièvre est toujours présente dans l'évolution d'une brûlure, de même qu'une hyperleucocytose : la variation brutale de l'un et de l'autre sont des signes intéressants, d'autant plus qu'ils s'accompagnent d'une glycosurie et d'une moins bonne tolérance de la nutrition entérale. Les marqueurs de l'inflammation sont aussi utilisés dans la détection de l'infection. Ils sont sensibles à tous les événements, pansements et interventions qui ponctuent la vie d'un brûlé. La procalcitonine pourrait être plus spécifique de l'inflammation d'origine infectieuse : plus qu'un dosage ponctuel, c'est sa variation brutale qui est intéressante. Un taux supérieur à 1.5 µg/L durant plusieurs jours serait pour certains évocateur d'une infection imminente (54).

Figure 3 : Signes indirects d' infection chez le brûlé.

<i>CLINIQUES</i>	<i>BIOLOGIQUES</i>
• Cassure de la courbe thermique • Augmentation des fréquences cardiaques et respiratoires • Elargissement de la différentielle (PAS-PAD) • Encéphalopathie • Météorisme abdominal • Prise de poids par rétention d'eau • Arrêt de la cicatrisation • Modification de la calorimétrie indirecte	• Cassure de la courbe leucocytaire • Hyperglycémie • Augmentation des pertes azotées • Augmentation du taux de triglycérides • Chute du rapport PaO2/FiO2 • Chute de la phosphorémie • Augmentation de la CRP, de la Procalcitonine • Hyponatrémie par dilution

b) Critères d'infection :

Contrairement à l' idée qui a prévalu pendant des années, la colonisation locale n' est pas inévitable : les topiques anti-infectieux et la pratique d' une chirurgie précoce permettent souvent de l' éviter. Lorsque des germes sont présents, il faut distinguer entre colonisation et infection et évaluer la répercussion somatique de l' infection locale.

Les **prélèvements bactériologiques** sont donc indispensables. La pratique d' **écouvillonnage** est la plus répandue : elle permet de mettre en évidence les germes en surface surtout lorsque la lésion est exsudante. En revanche, dans les lésions sèches, ces prélèvements peuvent être faussement négatifs ou non représentatifs de la flore infectante qui se situe sous l' escarre. C' est pourquoi on réalise des **biopsies tissulaires** dont le produit est broyé : la présence de 10⁵ germes par gramme de tissu est corrélée avec un risque septicémique important (44). Ceci ne permet pas de distinguer le niveau de l' atteinte tissulaire . C' est pourquoi il est proposé par Kim et al. (32) d' effectuer une analyse histologique extemporanée des prélèvements congelés qui permet la distinction entre la

colonisation (pas de germes en dehors du tissu brûlé) et l' **invasion** (présence de germes dans les tissus sains et en particulier au niveau des vaisseaux sanguins et lymphatiques) (48).

c) Germes isolés dans les prélèvements :

Le brûlé grave est un malade de réanimation au long cours qui bénéficie de toutes les techniques de soins utilisés dans un tel service. Au centre de traitement des brûlés de Percy (11), la durée moyenne d'hospitalisation est de, 25 jours. Dix-huit pour cent des patients hospitalisés sont infectés, le rapport infections/infectés est de 1.55 (un même patient présentera statistiquement plus d' un épisode infectieux). En terme de densité d' incidence, l' infection cutanée n' arrive qu' en troisième position après les infections pulmonaires et urinaires (tableau 4).

Tableau 4 : Infections au centre de Percy en 1997, 1998 et 1999.

	Total	Peau	Poumon	Urines
Nbre patients	626	626	187 ventilés	300 sondés
Nbre j procédure	15811	15811	4088	6021
Nbre d'infections	174	59	49	33
Densité d'incidence pour 1000 j	11	3,73	11,99 pour 1000 j ventilation	5,75 pour 1000 j de sondage

Les germes les plus souvent isolés sont les suivants (36) :

Bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli*, Klebsielles, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacter, Acinetobacter et Proteus.

Bactéries à Gram positif : Staphylocoques (*S. aureus*, *S. epidermidis*) et Streptocoques (*S. pyogenes*, *S. faecalis*).

Agents anaérobies : Plus rarement isolés ; *Clostridium perfringens* et *Bacteroides fragilis*.

La flore microbienne est variable d' un centre à l' autre. Il existe cependant **deux genres prédominants : les staphylocoques (38%) et les pyocyaniques (*P. aeruginosa*) (22%)**. Chronologiquement, la première infection est le plus souvent pulmonaire, la médiane de survenue se situe à j10. Les infections cutanées sont souvent plus tardives (j30). Bien souvent, lors de tableaux graves, l' infection touche plusieurs sites en même temps. L' émergence des **champignons (6.3%)** est favorisée par les topiques anti-infectieux utilisés. La survenue d'une aspergillose cutanée invasive est rare mais particulièrement grave, elle est due à une transmission aérienne. L' **infection herpétique** doit être évoquée devant toute lésion évocatrice de la face et du cou. Elle peut intéresser jusqu'à 35% des malades présents dans un service (39).

III- Particularités pharmacocinétiques du brûlé :

La plupart des blessures par brûlures ont été associées à de multiples changements au niveau de l' organisme. Certains de ces processus, notamment ceux concernant les reins, le foie ou le taux de protéines plasmatiques sont connus pour modifier la pharmacocinétique de médicaments et modifier leur activité (30)(36). Ces changements ont bien été décrits dans la littérature (tableau 5).

Tableau 5 : Résumé des conséquences pharmacocinétiques de la brûlure.

Processus	Médicaments concernés	Phase après la brûlure	Paramètres affectés
Absorption Perméabilité intestinale	Macromolécules, médicaments hydrophiles	Aiguë	$B \uparrow^*$
Distribution Liaison aux protéines plasmatiques	Médicaments liés à l'albumine	?	$fE : FI \uparrow, Vd \uparrow, Cl \uparrow, Cl_l =$ $FE: FI \uparrow, Vd \uparrow, Cl =, Cl_l \downarrow$
	Médicament liés à l' α_1 -glycoprotéine acide	Hypermétabolique	$fE : FI \downarrow, Vd \downarrow, Cl \downarrow, Cl_l =$ $FE: FI \downarrow, Vd \downarrow, Cl =, Cl_l \uparrow$
Volume de fluide extra-cellulaire	Médicaments avec un faible Vd	Aiguë	$Vd \uparrow$

Elimination Fonction rénale	Médicaments éliminés par filtration glomérulaire	Aiguë	$Cl_R \downarrow$
	Médicaments éliminés par filtration glomérulaire	Hypermétabolique	$Cl_R \uparrow$
	Médicaments éliminés par sécrétion tubulaire	Hypermétabolique	$Cl_R \uparrow$
Métabolisme	Médicaments à fE	Hypermétabolique	$Cl_H \downarrow$
	Médicaments à FE	Aiguë et métabolique	$H \uparrow, Cl_H \uparrow^*$
Autre voie d'élimination pathologique	?	Aiguë et métabolique	Cl_{NR}

Abréviations et symboles: **Cl** : clairance totale plasmatique du médicament, **Cl_H** : clairance hépatique du médicament, **Cl_{NR}** : clairance non-rénale du médicament, **Cl_l** : clairance totale plasmatique de la fraction libre du médicament, **B** : biodisponibilité, **Fl** : fraction libre plasmatique du médicament, **FE** : médicament à forte extraction, **fE** : médicament à faible extraction, **H** : débit sanguin hépatique, **Vd** : volume de distribution, $\uparrow$: augmentation, $\downarrow$: diminution, = : pas de modification, ? : inconnu, * : non prouvé expérimentalement.

A) Absorption :

La perméabilité intestinale serait considérablement augmentée chez les brûlés. En effet, l'étude de Ziegler et al. (71) a montré que l'excrétion urinaire de lactulose, administré oralement, était significativement plus élevée chez des patients à la fois brûlés et infectés entre le 15^{ème} et le 18^{ème} jour après la brûlure que chez des individus sains. De plus, une augmentation de la perméabilité intestinale de lactulose a été retrouvée chez des brûlés non infectés dans les 24 heures suivant la brûlure (21). Dans ces deux études, l'excrétion urinaire de lactulose était comparée avec celle du mannitol qui a un plus grand degré d'absorption que le lactulose. Le mannitol et le lactulose diffèrent aussi par leur mécanisme d'absorption. A la différence de celle du lactulose, l'excrétion du mannitol n'avait pas significativement augmenté chez les brûlés.

En conclusion, d'après les données disponibles, on peut penser que se sont uniquement les médicaments peu absorbés, comme les composés hydrophiles ou les macromolécules, qui voient leur absorption significativement augmentée dans les quelques jours suivant la brûlure ou chez les patients brûlés infectés.

Mais le phénomène le plus pertinent est celui révélé dans l'étude de Le Voyer, Cioffi et Pratt (34). En effet, d'après cette étude, il y aurait une relation entre la précocité de l'altération de la perméabilité intestinale et la susceptibilité aux infections. Cette relation est certainement dû au passage de bactéries de la lumière intestinale vers la circulation sanguine.

B) Liaison aux protéines plasmatiques :

La brûlure entraîne des changements considérables au niveau des protéines plasmatiques avec des conséquences importantes pour les médicaments liés à ces protéines.

En général, **les brûlés présentent une diminution du taux d'albumine et une augmentation de celui d' α -glycoprotéine acide (AGA)**. Si la distribution, l'élimination mais aussi les effets pharmacologiques sont souvent liés à la fraction libre des médicaments, l'altération dans la liaison aux protéines plasmatiques peut aussi affecter l'efficacité et la tolérabilité des traitements médicamenteux chez les brûlés.

L'étude de Martyn et al. (40) d'une part, et celle de Bloedow et al. (6) d'autre part ont démontré avec différents médicaments tels que l'imipramine ou l'acide salicylique la relation entre la variation du taux d'albumine et d'AGA et celle de la fraction libre de ces médicaments dans le plasma (l'imipramine se liant avec l'albumine et l'acide salicylique avec l'AGA).

L'altération de la liaison aux protéines plasmatiques a des conséquences significatives sur les valeurs du volume de distribution et la clairance des médicaments. Cliniquement, ces paramètres doivent être pris en compte pour l'ajustement du dosage d'un médicament.

C) Volume de distribution :

Le volume de distribution (Vd) peut augmenter ou diminuer chez les brûlés. En général, deux facteurs peuvent altérer le Vd : un changement au niveau des fluides extra-cellulaires ; un changement au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques.

Le Vd augmente avec l'augmentation de la fraction libre et inversement.

L'augmentation du volume de fluide extra-cellulaire peut entraîner une augmentation du Vd. Très rapidement après la brûlure, de grandes quantités de liquides sont administrées de manière exogènes par des solutés de remplissage, entraînant une augmentation des volumes de sang et de fluides extra-cellulaires. Ces augmentations peuvent engendrer des oedèmes interstitiels. De plus, l'augmentation de la perméabilité capillaire mène à une extravasation plus extensive du médicament, particulièrement au niveau des régions brûlées.

Le Vd est un paramètre important pour définir la dose de charge de médicaments qui doivent atteindre rapidement la concentration en fraction libre désirée. En conséquence, les changements de volume de distribution nécessitent un ajustement de la dose de charge pour éviter une concentration initiale inefficace ou toxique.

Pourtant, ces ajustements de la dose de charge ne sont nécessaires que pour des valeurs de Vd faibles (<30L), car avec un plus grand Vd, une très petite fraction de médicament est présente dans le plasma. Une augmentation du volume de fluide extra-cellulaire ou une altération dans la liaison aux protéines plasmatiques entraînerait des changements mineurs dans le Vd d'où les faibles différences de concentrations plasmatiques en médicaments avec un grand Vd.

En conclusion, ce sont particulièrement les médicaments à haute liaison aux protéines plasmatiques et/ou un Vd équivalent au volume de fluide extra-cellulaire qui peuvent montrer une modification significative du Vd chez le brûlé. Des modifications de la dose de charge peuvent être nécessaires chez ces patients si le médicament a un petit Vd et une marge thérapeutique étroite.

D) Clairance :

1) Clairance totale du plasma :

La clairance totale du plasma (CT) est souvent altérée chez les patients brûlés. C'est le paramètre le plus important dans la détermination du maintien de la dose de médicaments. Comme la CT reflète la somme de multiples processus, l'interprétation de ce paramètre est souvent difficile, particulièrement si différents mécanismes sont mis en jeu dans l'élimination du médicament. Il y a **4 facteurs majeurs qui peuvent modifier la CT** :

-les modifications de la **fonction rénale**.

-le **métabolisme**.

-la **liaison aux protéines plasmatiques**.

-la présence d' une **nouvelle voie d'élimination** pendant la période suivant la brûlure.

L' impact de la liaison aux protéines plasmatiques sur la CT est différent selon le niveau d'extraction des médicaments.

Pour les **médicaments dont l' extraction est faible**, la CT est augmentée avec l' augmentation de la fraction libre (FI), alors que la clairance de la fraction libre (CFI) n' est pas modifiée ($CT = FI \times CFI$). Donc, on peut présumer que, la fraction libre étant responsable de l' activité et des effets indésirables, une **modification de dosage ne sera pas nécessaire**.

En revanche, la CT des **médicaments à extraction élevée** dépend principalement du débit sanguin. Ainsi, comme le débit sanguin est indépendant de la liaison aux protéines plasmatiques, la CT ne change pas en fonction de cette liaison mais la

concentration en fraction libre est modifiée. **Des ajustements de dosage peuvent donc être nécessaire pour compenser la différence en concentration de fraction libre.**

Néanmoins, ces considérations pour les médicaments à forte extraction ne sont pas valables quand le médicament est donné par voie orale. En effet, en cas de premier passage hépatique, la biodisponibilité orale diminue quand la fraction libre augmente. Ainsi, une diminution de la clairance en fraction libre peut être compensée par une diminution de la biodisponibilité (52).

Une diminution de la CT peut être due à la présence d' une nouvelle voie d' élimination chez le brûlé. En effet, **il est possible qu' une fraction considérable de la dose puisse être éliminée à travers la région brûlée qui constituerait cette nouvelle voie.**

2) Clairance rénale :

La clairance rénale dépend du taux de filtration glomérulaire, de la sécrétion tubulaire et de la réabsorption tubulaire des médicaments. Concernant les deux premiers mécanismes, des modifications significatives ont été relevées à la suite de brûlures.

Durant les premières 48 heures, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont diminués chez les patients avec une grande surface brûlée (43), cette modification entraîne probablement une diminution transitoire de la clairance des médicaments.

Pendant la phase hypermétabolique, la clairance de la créatinine a été retrouvée comme augmentée (38). La clairance de la créatinine était en moyenne de 10.3 L/h chez les brûlés contre 7.5 L/h chez des volontaires sains révélant une augmentation de la filtration glomérulaire. Alors qu' un groupe de patients étudiés relativement tôt après leur brûlure (8.8 jours) montrait une très haute valeur de clairance de créatinine, un autre groupe étudié plus tardivement après la brûlure (20.3 jours) montrait une clairance de créatinine d' une valeur moyenne. Pourtant,

ces valeurs n' étaient liées ni à l' importance de la blessure, ni à l' administration de fluides, ni au rendement urinaire, ni à la température.

Rybak et al. (53) ont tenté de mettre en valeur une modification de la sécrétion tubulaire chez le brûlé. Après avoir étudié la pharmacocinétique de la vancomycine chez des brûlés entre le 7^{ème} et le 45^{ème} jour après la brûlure, ils ont trouvé que **la clairance de la filtration et de la sécrétion étaient augmentées démontrant que ces deux mécanismes étaient modifiés dans la phase hypermétabolique.**

3) Clairance hépatique :

Le débit sanguin hépatique a été mesuré comme étant significativement plus élevé chez des brûlés (infectés ou non) que chez des volontaires sains (67). Entre la 1^{ère} et la 3^{ème} semaine après la brûlure, le débit sanguin hépatique augmente de 0.63 à 0.85 L/min/m² à une valeur allant de 1.54 à 1.74 L/min/m².

Bien qu' elle ne soit pas expérimentalement prouvée, **la clairance hépatique de médicaments à forte extraction serait donc augmentée après des brûlures.**

Au contraire, la clairance hépatique de médicaments peu extraits dépend de l'activité des enzymes métabolisantes et de la liaison aux protéines plasmatiques.

De nombreux rapports ont fait état d' une détérioration de l' activité enzymatique après la brûlure.

Une diminution significative de l' excrétion rénale d' acide D-glucarique (un métabolite en relation avec la métabolisation de médicaments) a été observée chez des brûlés (14).

Chez des rats , le temps de sommeil sous pentobarbital (utilisé comme paramètre d'oxydation du médicament dépendant du cytochrome P-450) était prolongé jusqu'au 24^{ème} jour. Sous trichloroéthanol (utilisé comme paramètre indépendant de la glucorono-conjugaison par le cytochrome P-450), le temps de sommeil était

prolongé jusqu'au 10^{ème} jour après la brûlure (26). Les mêmes auteurs ont rapporté une diminution significative de l'activité de la p-nitroanisol-O-déméthylase du 5^{ème} au 17^{ème} jour après la brûlure. La diminution de cette enzyme a été reliée à la taille de la brûlure. De plus, cette enzyme était plus diminuée chez les femelles que chez les mâles.

Les effets de la brûlure sur le métabolisme étaient empêchés par un immunosuppresseur (l'azathioprine), ceci indiquait donc que la dépression enzymatique était dû à une réponse hyperimmune post-brûlure. Un rat étudié 7 jours après la brûlure a révélé une réduction de 43% de la clairance totale de pentobarbital, confirmant que le changement de temps de sommeil était dû à une modification de la pharmacocinétique du pentobarbital.

Au contraire, les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline, qui n'est métabolisée qu'à 50% chez les rats, ne différaient pas significativement de ceux des animaux de contrôle (27). Les données disponibles suggèrent que **la clairance hépatique de médicaments à faible extraction peut descendre après une brûlure, à moins qu'il n'y ait une augmentation importante de la fraction libre du médicament.**

4) La demi-vie d'élimination :

La demi-vie est utilisée pour déterminer les intervalles de dosage optimaux. **La demi-vie dépend du volume de distribution et de la clairance totale plasmatique selon l'équation :**

$$T^{1/2} = (0.693 \times V_d) / CT$$

Si les deux paramètres changent, c'est l'importance de leur modification qui détermine si la demi-vie est modifiée ou non. Fruncillo et DiGregorio ont étudié les effets de la brûlure sur la demi-vie chez les rats (27). Pour la lidocaïne et la quinidine, la modification n'était pas significative (la diminution du V_d et de la CT

était équivalente). Pour le pentobarbital, la demi-vie était allongée par la brûlure car la clairance était plus faible alors que le V_d n' était pas modifié.

2^{ème} partie

L' antibiothérapie chez le brûlé

La blessure thermique qui détruit la peau va aussi retirer au niveau de la blessure la flore bactérienne cutanée. Au bout de très peu de temps, la plaie est colonisée. Pour éviter ce phénomène, une excision précoce des tissus nécrosés et l'application d'antiseptiques topiques sont préconisés. Ces actes ont pour but de réduire le niveau de colonisation afin d'éviter que ne se mette en place une infection invasive. En général, on considère qu'une antibioprophylaxie systémique n'est pas indiquée immédiatement.

I- Indications de l' antibiothérapie :

L'utilisation d'antibiotiques est réservée aux cas où il y a une évidence clinique de l'infection.

Les infections les plus rencontrées sont celles au niveau respiratoire (surtout après des brûlures par inhalation), au niveau de canules intra-vasculaires ou au niveau des plaies.

Pour une brûlure étendue, lorsqu' un sepsis est diagnostiqué, une antibiothérapie à large spectre est mise en place, le choix spécifique est basé sur la surveillance des cultures et sur la connaissance des résistances aux antibiotiques dans l'unité. En effet, toute antibiothérapie mal ciblée et dont le schéma posologique est inadapté conduira plus rapidement à la sélection de mutants résistants.

Le spectre de l' antibiotique doit être suffisant pour couvrir aussi bien les staphylocoques, streptocoques , Gram négatifs que des souches d' *Acinetobacter* ou de *Pseudomonas aeruginosa* et facultativement des anaérobies.

La thérapie initiale peut être modifiée en fonction des résultats des cultures. L'isolation de *Streptococcus pyogenes* sur une peau brûlée doit être systématiquement traitée sans tenir compte de l' état du patient.

II- Etude des différents antibiotiques utilisés chez le brûlé :

Pour des raisons éthiques et techniques, les études consacrées à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique des médicaments administrés aux brûlés sont rares ; les antibiotiques, pourtant très utilisés, ne font pas exception.

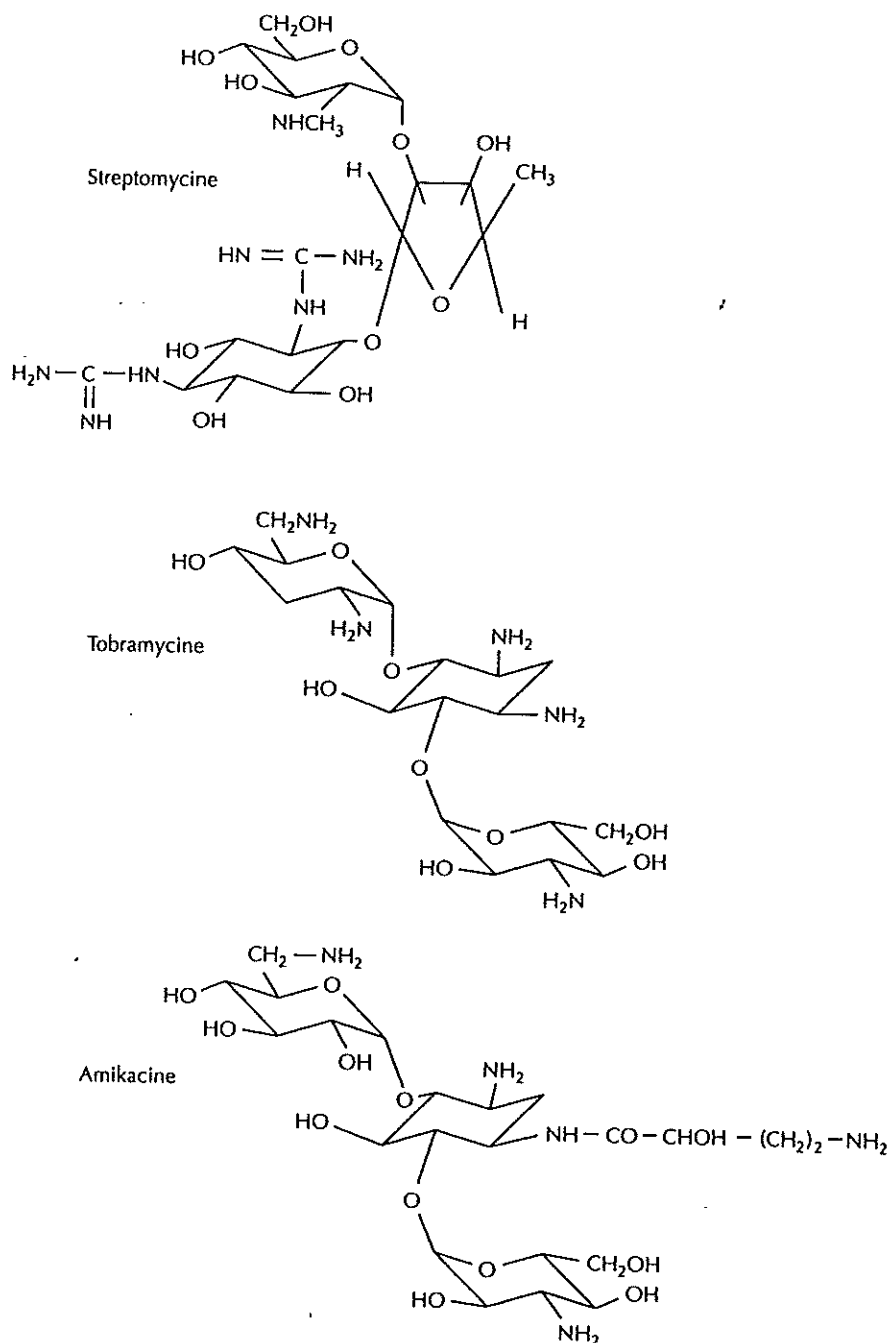
Il a été établi qu' au cours de la phase secondaire, les perturbations hydroélectriques et métaboliques comme la réduction des débits sanguins locaux devraient avoir une incidence sur toutes les étapes de la cinétique d' un médicament. Bien qu' il soit relativement impossible de prévoir l' importance du retentissement de ces phénomènes, le réanimateur devra conserver ces notions à l' esprit au moment de l' instauration des traitements et en cas d' échec ou d' inefficacité apparente.

Nous présentons ici un bilan des connaissances dans le domaine de l' antibiothérapie du brûlé infecté . L' examen de la situation permet de dégager les acquis et les besoins en terme de recherche (18)(36)(50)(66).

A) Les aminosides :

La famille des aminosides est caractérisée par la présence d'un squelette commun : un cycle aminocyclitol. Ce cycle, un inositol dont différents groupes aminés remplacent certains groupes hydroxyles, est relié à deux ou plusieurs sucres aminés par des liaisons glucosidiques. La streptidine est le squelette aminocyclitol de la streptomycine et la désoxystreptamine, celui de tous les autres produits (figure 4).

Figure 4 : Streptomycine, tobramycine et amikacine.



Les différents composés qui appartiennent à cette famille ont des caractéristiques antimicrobiennes, pharmacologiques et toxiques similaires, et ils utilisent le même

mécanisme pour détruire les bactéries. Ce sont des antibiotiques bactéricides, à large spectre. **Les aminosides ont une activité bactéricide concentration-dépendante.** Ils sont actifs sur les bactéries à Gram négatif et sur certaines bactéries à Gram positif, dont les staphylocoques. Ils sont cependant inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et les rickettsies.

1) Mode d'action des aminosides :

Les aminosides diffusent rapidement à travers la paroi des bactéries à Gram négatif et atteignent l'espace périplasmique. Leur passage à travers la membrane cytoplasmique ne se fait pas par diffusion simple mais dépend d'un système de transport actif et d'un apport d'oxygène ; ce phénomène semble expliquer leur inactivité sur les germes anaérobies. Après avoir pénétré à l'intérieur de la cellule bactérienne, les aminosides se fixent sur la sous-unité 30 S, ce qui altère la synthèse des protéines, soit en inhibant la traduction, soit en induisant des erreurs de lecture du code génétique aboutissant à la synthèse de protéines anormales incompatibles avec la vie cellulaire.

Les aminosides exercent aussi leurs effets sur de nombreuses autres cibles bactériennes, entraînant une désorganisation de la membrane bactérienne, des modifications du transport des électrons, une altération de la synthèse de l'ADN et une dégradation non spécifique de certains ARN.

2) Effets secondaires et toxicité :

Tous les aminosides peuvent produire des effets toxiques réversibles ou permanents à des degrés variables ; cependant, on peut minimiser leur toxicité en contrôlant les concentrations sériques.

Les aminosides sont très toxiques pour l'oreille interne ; ils détériorent les fonctions cochléaires et vestibulaires. Les symptômes liés à ces effets toxiques sont les suivants : troubles de l'équilibre, vertiges, vomissements et troubles de l'audition. Les troubles de l'équilibre sont réversibles, mais la surdité est définitive.

Cette famille d'antibiotiques présente aussi des risques importants de **toxicité rénale**. Les produits les plus néphrotoxiques sont la néomycine, la gentamicine et la kanamycine. Plusieurs facteurs semblent augmenter les risques de néphrotoxicité : un traitement antérieur aux aminosides ; un traitement aux aminosides en association avec des céphalosporines ; un traitement aux aminosides en association avec des diurétiques ; un état de déshydratation ; un âge avancé.

Des réactions allergiques cutanées peuvent apparaître à la suite d'un contact prolongé dû à la manipulation et à la préparation du produit.

3) Pharmacocinétique :

Les aminosides ne sont que très peu absorbés par la muqueuse intestinale (moins de 1% de la dose administrée par voie orale est absorbée) : **ils doivent donc être administrés par voie parentérale**. Leur diffusion est faible dans les tissus et insuffisante à travers les méninges ; par conséquent, on les injecte par voie intrarachidienne pour le traitement des infections méningées à bacilles à Gram négatif.

Les aminosides sont éliminés par voie rénale sous forme active. En cas d'insuffisance rénale, l'augmentation de leur demi-vie sérique peut entraîner une concentration sanguine trop élevée. Puisque l'incidence des accidents néphrotoxiques et ototoxiques est liée à l'accumulation du produit dans le sang, **il faut vérifier régulièrement les taux sériques et ajuster la posologie afin de minimiser les risques d'accidents**.

4) Principaux aminosides utilisés chez les brûlés :

a) La gentamicine :

La gentamicine a un pouvoir bactéricide sur de nombreuses espèces à Gram négatif, y compris les *Proteus*, les *Serratia* et *Pseudomonas aeruginosa*. A l'exception de *Staphylococcus aureus*, les bactéries à Gram positif sont résistantes à cet antibiotique.

Chez le brûlé :

La gentamicine chez le brûlé a fait l'objet d'un certain nombre de travaux. La difficulté dans l'adaptation posologique de la gentamicine réside dans le fait qu'aucune de ces études n'a pu conclure sur une posologie moyenne. Hoey et al. (29) ont analysé une posologie de 5 à 7mg/kg/jour chez 52 brûlés : certains patients présentaient une concentration plasmatique inférieure à 0.1 mg/L 7.5 heures après l'injection alors que d'autres ne descendaient pas en-dessous de 0.1 mg/L pendant 24 heures.

En résumé, pour atteindre rapidement la concentration thérapeutique, l'observation de la pharmacocinétique de la première administration est la méthode la plus efficace car la variabilité inter-individuelle est relativement importante avec la gentamicine.

Weinbren (66) préconise une dose initiale de 5 mg/kg puis une mesure du pic plasmatique 1 heure après. La concentration plasmatique est ensuite mesurée 7 heures après l'injection, si cette concentration est inférieure à 1 mg/L, une dose de 5 mg/kg est administrée et ainsi de suite toutes les 7 heures. Avec cette méthode, on arrive à une posologie moyenne entre 5 et 15 mg/kg/jour.

b) La tobramycine :

De spectre similaire à celui de la gentamicine, la tobramycine présente un avantage sur cette dernière : elle agit mieux sur les *Pseudomonas* et semble être moins néphrotoxique. Elle est cependant plus onéreuse.

Il existe une certaine résistance croisée entre la tobramycine et la gentamicine. Ce phénomène étant variable, il est important de tester individuellement la résistance des bactéries à ces antibiotiques.

Chez le brûlé :

La tobramycine a été étudiée par Loirat et al. (38), leur étude montre une augmentation de la filtration glomérulaire chez le brûlé. Le travail de Polk et al. (27) est plus complet dans le sens où a été mesuré les concentrations tissulaires et sériques chez 20 sujets. **Polk et al. constatent une bonne diffusion dans les escarres superficiels ou profonds** et les concentrations tissulaires sont constamment supérieures aux CMI (concentration minimale inhibitrice) de *P. aeruginosa* pour une posologie de 5.1 mg/kg/jour en 3 administrations.

c) L' amikacine :

L'amikacine est un aminoside semi-synthétique. Cet antibiotique résiste aux enzymes qui inactivent les autres aminosides (y compris la gentamicine et la tobramycine). Cette résistance est due à la présence d' un radical protecteur dans leur structure chimique. En effet, les aminosides sont inactivés par diverses enzymes bactériennes, les phosphotransférases, les nucléotidyltransférases et les acétyltransférases.

A cause de sa résistance à ces enzymes, on utilise l'amikacine non seulement dans le traitement d'un grand nombre d'infections à bacilles à Gram négatif sensibles à la gentamicine et à la tobramycine, mais aussi dans le traitement d'infections à

Klebsiella, à *Enterobacter*, à *Serratia* et à *Pseudomonas*. Son spectre d'activité est le plus large du groupe. L'amikacine fait partie des antituberculeux mineurs ; elle est active sur les mycobactéries non tuberculeuses.

Chez le brûlé :

L'amikacine est un antibiotique concentration-dépendant, ce sont les pics de concentration plasmatiques qui déterminent l'efficacité thérapeutique, et ce sont les concentrations résiduelles qui déterminent la toxicité (66). Vinçon et al. (63) ont distingué la phase exsudative de la phase réparative afin d'apprécier l'incidence éventuelle de la physiopathologie sur la pharmacocinétique. Les auteurs n'observent pas de différences entre ces deux périodes et la cinétique de l'amikacine semble proche de celle déterminée chez des sujets sains. La posologie couramment utilisée est donc de 15 mg/kg/jour en deux administrations (voire une (17)). Zaske et al. (70) ont étudié la pharmacocinétique de l'amikacine chez le brûlé. Leur étude montre une corrélation entre l'âge et la demi-vie apparente d'élimination : plus le sujet est jeune et plus la demi-vie d'élimination est courte. Ils concluent donc à la nécessité d'adapter la posologie de l'amikacine chez les patients âgés de moins de 25 ans et préconisent des doses minimum de 7.5 mg/kg toutes les 6 heures.

B) Les β -lactamines :

Les composés qui appartiennent à cette famille se caractérisent par un squelette commun : le cycle β -lactame. C'est à partir de cette structure de base et de sa structure adjointe que la classification des β -lactamines a été établie. On distingue tout d'abord les **pénames** (pénicillines) et d'autres produits plus récents, les **pénèmes**, les **carbapénèmes**, les **clavames** (ou oxapénames), qui ont une formule générale commune, formée de l'association d'un cycle β -lactame et d'un cycle pentagonal, puis les **céphèmes** (céphalosporines), dont la structure comprend un cycle hexagonal associé au cycle β -lactame, et les **monobactames**, dont le noyau se limite au cycle β -lactame.

1) Mécanisme d' action :

Les β -lactamines agissent au niveau de la synthèse de la paroi bactérienne.

L' action des β -lactamines sur la biosynthèse de la paroi est très complexe et semble se produire en **deux phases**.

Au cours de la **première phase**, les β -lactamines se fixent sur certaines protéines enzymatiques présentes sur la membrane cytoplasmique de la bactérie. Ces protéines, aussi appelées protéines de liaison de la pénicilline ou PLP, participent à la synthèse du peptidoglycane ; elles remplissent un rôle précis dans la morphologie cellulaire et interviennent dans l' élongation ou la division bactérienne.

Les β -lactamines se fixent sur les PLP et bloquent ainsi leur activité.

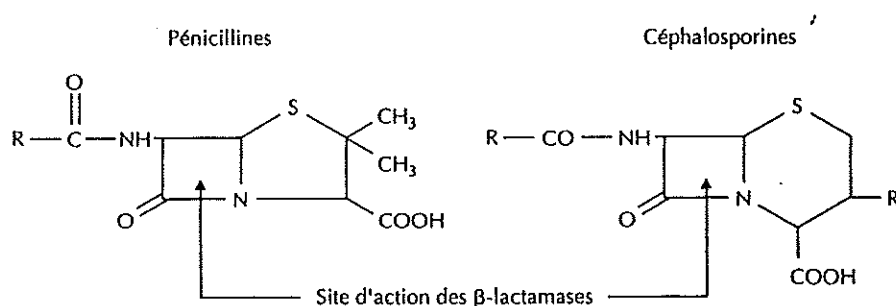
La **deuxième phase** est celle de l' inactivation d' un système de répression d' enzymes autolytiques logées dans la paroi. L' activation de ces enzymes entraîne la lyse de la cellule bactérienne.

L' activité bactéricide des β -lactamines est temps-dépendante à l' exception des carbapénèmes dont l' activité est concentration-dépendante.

L'intégrité du cycle β -lactame est nécessaire à l'activité de ces produits. Une classe hétérogène d'enzymes produites par certaines bactéries, les β -lactamases, ouvrent

le cycle β -lactame et inactivent ces antibiotiques. Les **β -lactamases** qui agissent sur les pénames (pénicillines) sont souvent appelées pénicillinases pour les différencier de celles qui ont une action sur les céphèmes (céphalosporines) et qui sont appelées **céphalosporinases** (figure 5).

Figure 5 : Inactivation enzymatique des β -lactamines par les β -lactamases.

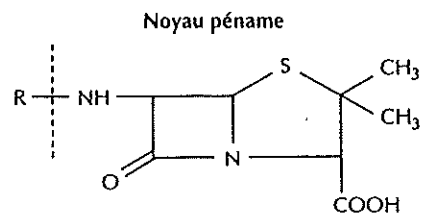


2) Etude des β -lactamines selon la classification :

a) Les pénames :

Les pénames ou pénicillines ont une structure commune (figure 6) : le noyau 6-aminopénicillanique (6-APA), formé d'un cycle thiazolidine associé à un cycle β -lactame porteur d'un groupement amine. En greffant diverses chaînes latérales au noyau 6-APA, les chimistes ont modifié et amélioré les propriétés antibactériennes et pharmacologiques de la pénicilline originale.

Figure 6 : Structure de base des pénicillines.



Les pénicillines sont généralement classées en deux grands groupes : les **pénicillines dites naturelles** et les **pénicillines semi-synthétiques**. Ces dernières sont subdivisées selon certaines de leurs propriétés.

- Les pénicillines naturelles :

De spectre d'activité étroit, les pénicillines naturelles **sont détruites par les β -lactamases** (pénicillinases) qui, en ouvrant le cycle β -lactame, les inactivent et produisent de l'acide pénicilloïque.

Les deux plus importantes pénicillines naturelles sont :

-la pénicilline G, ou benzylpénicilline, obtenue en incorporant de l'acide phénylacétique au milieu de culture.

-la pénicilline V, ou phénoxyméthylpénicilline, obtenue par addition d'acide phénoxyacétique.

La pénicilline G et ses dérivés ont un spectre d'activité identique. Ces substances sont efficaces contre les cocci à Gram positif, comme les pneumocoques et les streptocoques (à l'exception des entérocoques), les staphylocoques non producteurs de pénicillinase, et contre les cocci à Gram négatif, comme les méningocoques et les gonocoques (si la souche ne produit pas de β -lactamases ou ne présente aucune résistance chromosomique). Elles sont également actives sur l'agent responsable de

la syphilis, *Treponema pallidum*, et sur les bactéries anaérobies, à l'exception de *Bacteroides fragilis*. Sensibles à l'acidité du suc gastrique, la pénicilline G et ses dérivés doivent être administrés par voie parentérale.

La **pénicilline V et ses dérivés** ont une activité généralement similaire à celle du groupe de la pénicilline G ; cependant, leur efficacité est de 5 à 10 fois moindre sur les microorganismes à Gram négatif, notamment les *Neisseria* et certains anaérobies. Ils ont pour seuls avantages de résister à l'acidité gastrique et de pouvoir être administrés par voie orale.

- Les pénicillines semi-synthétiques :

Obtenues par synthèse à partir du noyau 6-APA, les pénicillines semi-synthétiques sont subdivisées en trois groupes, définis par leur activité caractéristique. On distingue :

- * les pénicillines à spectre étroit résistantes à la pénicillinase du staphylocoque.
- * les pénicillines à large spectre sensibles aux pénicillinases.
- * les pénicillines à large spectre sensibles aux pénicillinases et actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

* Pénicillines à spectre étroit résistantes à la pénicillinase
du staphylocoque :

Les pénicillines à spectre étroit résistantes à la pénicillinase du staphylocoque sont des antibiotiques dont le spectre est similaire à celui de la pénicilline G ; elles sont cependant moins efficaces que cette dernière sur les cocci à Gram positif. Leur importance clinique est liée à leur **résistance à la pénicillinase**. Cette résistance semble être due à la présence du groupement acyle sur la chaîne latérale, qui empêche l'ouverture du cycle β -lactame. La méticilline, instable en milieu acide, ne peut être employée qu'en injection. Les isoxazolylpénicillines, c'est-à-dire la cloxacilline et l'oxacilline ont l'avantage de pouvoir être administrées par voie orale. La cloxacilline exerce sur le staphylocoque une activité supérieure à celle de la méticilline, mais elle résiste moins bien à sa pénicillinase.

* Pénicillines à large spectre sensibles aux
pénicillinases :

Les pénicillines à large spectre sensibles aux pénicillinases (y compris à celle du staphylocoque) comprennent les aminopénicillines (dont l'ampicilline et ses dérivés), la bacampicilline et la pivampicilline. L'activité de ces substances sur certains microorganismes à Gram positif est inférieure à celle de la pénicilline G. Cependant, ce groupe présente une efficacité étendue aux entérocoques, à *Listeria monocytogenes*, à certains bacilles à Gram négatif, notamment *Haemophilus influenzae*, et aux entérobactéries *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis* et *Escherichia coli*.

Les dérivés de l'ampicilline sont hydrolysés dans l'organisme et se transforment en ampicilline. Ils sont mieux absorbés par la muqueuse intestinale et provoquent généralement moins de troubles digestifs. Les substances analogues à l'ampicilline comme l'amoxicilline ne sont pas métabolisées *in vivo* en ampicilline et ont un spectre antibactérien identique à celui des autres composés du groupe.

* Pénicillines à large spectre sensibles aux pénicillinases
et actives sur *Pseudomonas aeruginosa* :

Le groupe des pénicillines à large spectre sensibles à certaines pénicillinases (en particulier à celle du staphylocoque) et actives sur *Pseudomonas aeruginosa* comprend deux sous-groupes : les carboxypénicillines et les uréidopénicillines. Les carboxypénicillines, de spectre similaire à celui de l'ampicilline et actives sur *Pseudomonas aeruginosa*, comprennent la ticarcilline. On les utilise dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à d'autres bacilles à Gram négatif résistants à l'ampicilline, comme *Proteus* indole positif et *Enterobacter*. Les uréidopénicillines regroupent la pipéracilline et la mezlocilline . De spectre similaire à celui de la ticarcilline, elles sont cependant plus actives que cette dernière sur les entérobactéries *Klebsiella* (résistantes aux carboxypénicillines) et *Pseudomonas aeruginosa*. Elles agissent aussi sur les entérocoques, les bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*.

- Effets secondaires et toxicité :

Bien que les pénicillines soient considérées comme les moins toxiques de tous les antibiotiques, elles sont reconnues pour provoquer des **accidents allergiques** et, à l'occasion, des réactions toxiques.

Les accidents allergiques sont plus fréquents que les réactions toxiques. Toutes les pénicillines et leurs produits de dégradation peuvent se comporter comme des haptènes. Ils forment alors avec les protéines plasmatiques et cutanées des antigènes complets qui causent des phénomènes de sensibilisation. La sensibilisation peut se faire avec des produits cosmétiques ou des aliments qui contiennent de la pénicilline, comme le lait. Les accidents allergiques se manifestent sous différentes formes : réaction cutanée éruptive (urticaire, prurit), néphrites, problèmes respiratoires ou maladie sérique (ensemble de manifestations cutanées, articulaires et rénales, survenant huit à dix jours après une première injection de

sérum d' origine animale). Le choc anaphylactique causé par la production d' IgE est l'accident le plus grave, mais il se produit rarement.

En cas d'insuffisance rénale, des accidents toxiques résultant d'une accumulation de pénicilline dans l'organisme (convulsions, délire et encéphalopathies) peuvent être observés. Et bien que cela se produise rarement, il arrive que les traitements prolongés provoquent des troubles hématologiques, notamment l'anémie hémolytique, la neutropénie et des dysfonctions plaquettaires.

Selon la durée du traitement et le mode d'administration de la pénicilline, on a remarqué des troubles intestinaux provoqués par la destruction de la flore normale, après une administration par voie orale, et des phlébites, après une administration par injection intraveineuse.

- Pharmacocinétique :

Le degré d'absorption des pénicillines dépend du produit employé et de son mode d'administration. Par voie parentérale, l'absorption est rapide et complète. Par voie orale, le degré d'absorption de l'antibiotique varie de 5 à 30 % selon sa stabilité par rapport au suc gastrique et sa fixation par la nourriture. Une fois absorbées, les pénicillines diffusent rapidement dans tous les tissus. Cependant, leur diffusion dans le liquide céphalorachidien (LCR) est plus lente, mais elle augmente en cas d'inflammation des méninges. Les pénicillines sont ensuite rapidement excrétées dans l'urine.

-Chez le brûlé :

-L' association ticarcilline (5g) (carboxypénicilline)/ac. clavulanique (200mg)(inhibiteur de β -lactamases) a été étudiée par Adam et al. (1). La variabilité inter-individuelle est faible. Par rapport à des sujets sains formant un groupe témoin, il est montré une augmentation significative du volume de

distribution chez le brûlé même peu sévère. Les auteurs préconisent de porter les posologies à 5g/200mg deux à trois fois par jour.

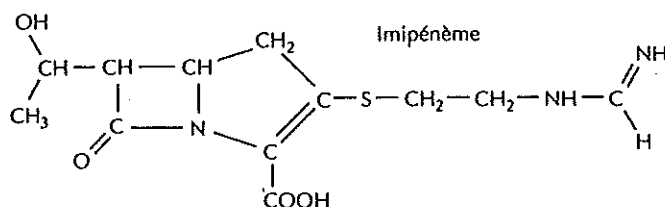
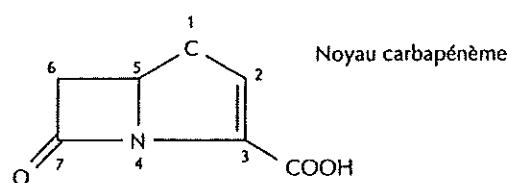
-La **pipéracilline** (uréidopénicilline) a été étudiée par Shikuma et al. (57). La cinétique a été explorée chez 9 sujets dont l'âge était compris entre 20 et 58 ans et la surface brûlée entre 20 et 80%. Il existe d'importantes variations interindividuelles vraisemblablement dues à l'hétérogénéité de la population. Cette équipe montre l'existence de **corrélations entre la clairance de la pipéracilline (éliminée à 35% par excrétion biliaire) et la bilirubine** d'une part, et le **taux urinaire d'urée** d'autre part, lequel semble être le marqueur de stress le plus spécifique (12). Intervient également le moment durant lequel se déroule l'étude : plus on s'éloigne du temps de survenue de la brûlure, plus la clairance et la demi-vie d'élimination diminuent. Néanmoins, **la comparaison aux volontaires sains n'est pas faite** et aucune recommandation thérapeutique n'est proposée.

-L' **association pipéracilline (4 g)/tazobactam (0.5 g)** a été étudiée par Bourget et al. (9). La cinétique sanguine et l'excrétion urinaire de l'association a été caractérisée dans un groupe homogène de 8 sujets après la première dose et à l'équilibre. Contrairement à l'étude de Shikuma et al., la variabilité interindividuelle est faible. Il n'existe pas de différence significative entre les deux périodes d'analyse pour tous les paramètres calculés. En revanche, **on constate, par rapport au sujet sain, une augmentation des volumes apparents de distribution de l'association et une diminution isolée de la clairance totale de la pipéracilline (13)(69).** L'hypothèse d'une diffusion trans-lésionnelle de l'association est posée ; elle pourrait constituer un cofacteur de succès du traitement. Au regard des CMI des germes ciblés (16 mg/L pour *P. aeruginosa* et 8 mg/L pour les autres pathogènes sensibles), et des bons résultats obtenus, il est recommandé d'utiliser une posologie de 4 g/0.5 g toutes les 6 heures.

b) Les carbapénèmes :

Le noyau des carbapénèmes est caractérisé par la présence d'un atome de carbone qui remplace l'atome de soufre d'un pénème. Il faut noter que les pénèmes se différencient des pénames par la présence d'un cycle thiazolidine non saturé, c'est à dire ayant une double liaison aux positions 2 et 3 (figure 7).

Figure 7 : Noyau carbapénème et imipénème.



L'imipénème est un dérivé N-formimidoyle de la thiénamycine (antibiotique naturel instable). Seul carbapénème d'usage clinique, il est le produit de l'association thiénamycine/cilastatin. Ce composé inhibe la déhydropeptidase 1 qui est l'enzyme rénale responsable de la destruction de l'imipénème dans l'urine, donc il permet d'éviter l'accumulation de métabolites toxiques dans les tubules rénaux. Le cilastatin empêche une inactivation prématurée de l'imipénème par le rein. La toxicité rénale est par conséquent éliminée et on obtient des taux urinaires élevés. L'imipénème diffuse rapidement à travers les porines de la paroi bactérienne et se fixe sur les

protéines de liaison PLP 1 et PLP 2, produisant ainsi une lyse et une destruction bactérienne rapide. L'imipénème a le même pouvoir bactéricide et le même large spectre d'activité que la thiénamycine, incluant donc le *Pseudomonas aeruginosa*. Il est aussi résistant à diverses β -lactamases. **A la différence de toutes les autres β -lactamines, les carbapénèmes ont une activité bactéricide concentration-dépendante.**

Chez le brûlé :

L'imipénème a été étudié par Boucher et al. (8). D'après cette étude, il y a une **corrélation entre la clairance de l'imipénème et la clairance de la créatinine**. Par contre, il n'y a pas de relation entre la clairance de l'imipénème et la surface brûlée. Les résultats de l'étude montrent une **pharmacocinétique peu différente de celle des sujets sains mais avec une variabilité interindividuelle**. Si une dose de 500mg toutes les 6 heures paraît suffisante chez certains patients, une partie d'entre eux ont une clairance de la créatinine souvent élevée ce qui impose alors une augmentation de posologie (jusqu'à 1 g toutes les 6 heures). La problématique est inverse chez ceux qui ont une clairance de la créatinine effondrée.

c) Les clavames et inhibiteurs de β -lactamases :

L'**acide clavulanique** est un puissant inhibiteur de différents types de β -lactamases, mais il n'a aucun pouvoir antibactérien. Son intérêt clinique réside dans la possibilité de l'administrer avec un antibiotique de la famille des β -lactamines sensible à l'action des β -lactamases en dépit de son pouvoir antibactérien. On l'utilise avec des pénicillines à large spectre, telles que l'ampicilline, l'amoxicilline et la ticarcilline, pour élargir leur champ d'action sur les microorganismes producteurs de l'enzyme destructrice (β -lactamase). L'association amoxicilline/acide clavulanique permet à l'amoxicilline d'agir sur les staphylocoques et les gonocoques producteurs de pénicillinase, ainsi que sur les *Klebsiella*, *Proteus vulgaris* et *Bacteroides fragilis*.

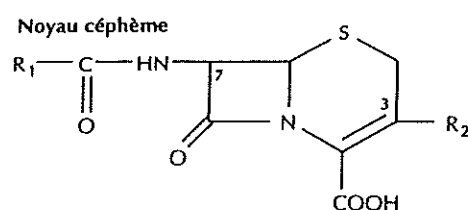
Parmi les autres inhibiteurs de β -lactamases, on trouve aussi l'acide pénicillanique sulfone, ou **sulbactam**, qui possède un noyau péname. Le sulbactam exerce une faible activité antibactérienne sur *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* et quelques espèces d'*Acinetobacter*. Pour l'usage clinique, on l'utilise en association avec l'ampicilline sans que les propriétés pharmacologiques de ces deux produits ne soient affectées. Les effets secondaires de cette association sont les nausées, les diarrhées et les éruptions cutanées.

Le **tazobactam**, un dérivé de l'acide pénicillanique sulfone, est l'inhibiteur de β -lactamases le plus récent. Il produit avec les autres β -lactamines des associations synergiques. Comme l'acide clavulanique et le sulbactam, il se fixe sur les PLP 1 et PLP 2 et n'a lui-même qu'une très faible activité antibactérienne.

d) Les céphèmes :

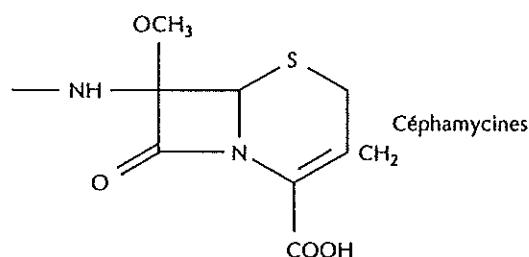
La structure de base des céphalosporines ou céphèmes est l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA), formé de l'association d'un cycle β -lactame et d'un cycle dihydrothiazine (figure 8). Le noyau des céphalosporines peut être modifié par substitution de la chaîne latérale à la position C7 du cycle β -lactame, mais aussi à la position C3 du noyau céphème. Ainsi, en greffant différents groupes moléculaires, on obtient une grande variété de produits synthétiques aux propriétés antibactériennes et pharmacologiques différentes. Les modifications des chaînes latérales en position C7 peuvent protéger la molécule de l'inactivation par les β -lactamases ou élargir son spectre d'activité. Les modifications apportées en position C3 agissent sur les propriétés pharmacodynamiques du produit.

Figure 8 : Structure de base des céphalosporines.



Par la suite, de nouvelles céphalosporines, appelées céphamycines, ont été élaborées par semi-synthèse à partir de la céphamycine d'origine naturelle. La structure de base des céphamycines se différencie du noyau céphème par la présence d'un radical α -méthoxy en position 7 sur le cycle β -lactame (figure 9).

Figure 9 : Noyau des céphamycines.



- Classification :

La famille des céphèmes est généralement divisée en trois groupes ou générations selon leur spectre d'activité :

* Première génération :

Les céphalosporines de la première génération se distinguent chimiquement par la nature de leurs chaînes latérales. D'activité antibactérienne similaire, elles offrent un spectre qui associe les caractéristiques des pénicillines des groupes méticilline et ampicilline.

Comme la céfalotine, leur chef de file, les céphalosporines sont actives sur la plupart des cocci à Gram positif, à l'exception des entérocoques et des staphylocoques résistants à la méticilline. Leur activité s'étend aux cocci à Gram négatif du genre *Neisseria* et à quelques bacilles à Gram négatif, comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis*. Les bactéries anaérobies sensibles à leur action sont les cocci à Gram positif des genres *Peptococcus* et *Peptostreptococcus*. Les céphalosporines de la première génération sont résistantes aux pénicillinases, mais elles sont **sensibles aux céphalosporinases**, sécrétées par de nombreux bacilles à Gram négatif.

* Deuxième génération :

Les céphalosporines de la deuxième génération ont une activité antibactérienne similaire à celle des composés de la première génération ; elles se distinguent cependant par une **activité légèrement moindre sur les cocci à Gram positif et par un spectre élargi à certains bacilles à Gram négatif**. La plupart de ces antibiotiques sont **résistants aux céphalosporinases**.

Pour des raisons pratiques et à cause de leur grande similarité, on a regroupé les céphamycines et les céphalosporines. C'est pourquoi la céfoxitine, une céphamycine, est classée dans la deuxième génération.

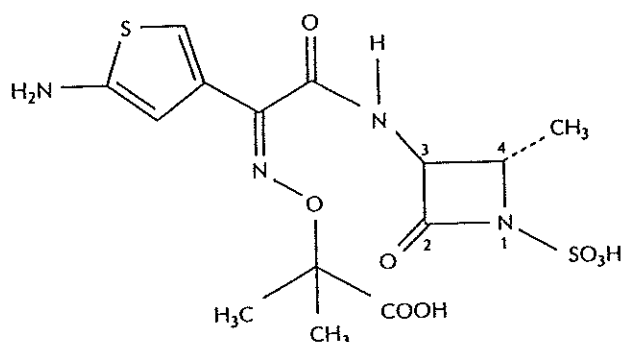
*** Troisième génération :**

Les céphalosporines de la troisième génération ont une activité réduite sur les cocci à Gram positif, mais elles sont très efficaces sur les entérobactéries associées aux infections nosocomiales comme les *Klebsiella*, les *Enterobacter* et les *Serratia*. Dans ce groupe, seule la ceftazidime exerce sur *Pseudomonas aeruginosa* une activité similaire à celle des aminosides. De plus, la cefsulodine, une sulfocéphalosporine, se caractérise par un spectre d'activité très étroit ; elle est active sur *Pseudomonas aeruginosa*, mais inactive sur les autres bacilles à Gram négatif. La structure moléculaire des composés de ce groupe les protège de l'action des β -lactamases.

- Effets secondaires et toxicité :

La toxicité des céphalosporines est négligeable. Seules des réactions douloureuses ou inflammatoires sont parfois signalées à la suite d'injections. Par contre, l'administration orale de certaines céphalosporines peut provoquer des nausées, des vomissements ou des diarrhées. Les nouvelles céphalosporines, moins actives sur les bactéries à Gram positif, peuvent occasionner des surinfections à staphylocoques, à entérocoques ou à *Candida*, en supprimant la flore intestinale à Gram négatif.

Quelques accidents allergiques peuvent également survenir. A cause de la différence dans la structure chimique des noyaux, le pouvoir antigénique des céphalosporines est différent de celui des pénicillines, néanmoins il existe un **pourcentage d'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines, qui varie de 6 à 16 %.**



Chez le brûlé :

L' **aztréonam** a été étudié par Friedrich et al. (25). Dans cette étude, 8 patients ont été analysés, leur âge allait de 27 à 74 ans et l' étendue des lésions allait de 22 à 74%. 2 grammes d' aztréonam ont été administrés toutes les 6 heures au moins 5 jours après la brûlure. Parmi ces brûlés, 4 ont été analysés non seulement après la première dose mais aussi à l' état d' équilibre. Il n' a pas été observé de différences entre ces deux temps d' administration. **Alors que la clairance rénale et la clairance totale sont identiques à celles des patients d' autres populations, le volume de distribution est augmenté.** Cette majoration peut être liée aux troubles de la fixation protéique secondaire à la chute de l' albuminémie : l' aztréonam est lié à 60% aux protéines, ce qui est plus important que la majorité des β -lactamines. Cette augmentation peut justifier l' utilisation de fortes doses (2g toutes les 6 heures).

C) Les glycopeptides :

Les glycopeptides comprennent la vancomycine et la teicoplanine. Leur structure chimique est composée d'une fraction glucidique associée à des acides aminés.

Leur action bactéricide s'exerce par **inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne**. Cette **bactéricidie est temps-dépendante**.

Les glycopeptides se fixent aux disaccharides-pentapeptides synthétisées dans le cytoplasme, ces disaccharides-pentapeptides franchissent la membrane cytoplasmique pour rejoindre la paroi bactérienne où leur polymérisation permet la synthèse du peptidoglycane. Cette fixation empêche la polymérisation du peptidoglycane par les enzymes.

Ce mécanisme d' action explique l' **inactivité des glycopeptides sur les Gram négatif** car leur paroi est pauvre en peptidoglycane.

1) La vancomycine :

La vancomycine est bactéricide et à un spectre très étroit : son activité se limite aux bactéries à Gram positif. On la réserve au traitement des infections à bactéries à Gram positif lorsque les réactions allergiques croisées aux pénicillines et aux céphalosporines interdisent l'emploi de ces antibiotiques. On l'utilise également pour traiter les infections à staphylocoques résistants à la méticilline, les infections à bactéries à Gram positif résistantes aux autres antibiotiques (entérocoques, corynébactéries) et les entérocolites causées par *Clostridium difficile*.

La vancomycine peut causer des réactions néphrotoxiques et ototoxiques lorsque les taux sériques dépassent 30 mg/L. Parmi les autres effets secondaires, relativement fréquents, on note l'éosinophilie (augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles) et le rash urticarien.

Comme elle n'est pas absorbée par la paroi intestinale et que les injections intramusculaires sont douloureuses, **la vancomycine est administrée par voie intraveineuse**. Elle est excrétée à 80 % dans l'urine.

Chez le brûlé :

La vancomycine a fait l'objet de diverses études. Brater et al. (10) ont montré l'existence d'une **corrélation positive entre la clairance de la créatinine et la clairance de la vancomycine**. Rybak et al. (53) observent aussi une augmentation de la clairance rénale de la vancomycine par rapport à un groupe de sujets sains et à un groupe de sujets toxicomanes. Zokufa et al. (72) et Albrecht et al. (2) ont trouvé une **corrélation positive entre le taux de fixation protéique de la vancomycine (habituellement liée à 55 %) et l'albuminémie** ; cette tendance ne concerne pas l' α -glycoprotéine acide.

La vancomycine est un antibiotique bactéricide temps-dépendant c' est-à-dire que son efficacité n' est pas liée au pic plasmatique mais au maintien d' une concentration supérieure à environ 4 fois la CMI. La pratique commune veut qu' elle soit administrée entre 2 et 4 fois par jour néanmoins James et al. (31) ont comparé chez des patients non brûlés d' une part une administration fractionnée et d' autre part une administration continue de la vancomycine. Statistiquement, aucune différence n' a été mesurée entre l' efficacité des deux traitements bien que théoriquement, l' administration continue doit être plus efficace. Conil et al. (16) ont analysé une administration continue chez 18 brûlés. La concentration minimale cible était de 15 mg/L. La dose initiale était de 35 mg/kg/jour, 11 des 18 ont réclamé une augmentation à 40 mg/kg/jour pour atteindre cette valeur cible qui semble être suffisante pour une efficacité maximale chez la plupart des patients.

2) La teicoplanine :

La teicoplanine possède une structure chimique, un mécanisme d'action et un spectre similaires à ceux de la vancomycine. Elle est bactéricide et, comme la vancomycine, exerce son activité sur les bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif. Elle est plus active que la vancomycine sur les cocci à Gram positif, y compris les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline. Elle est cependant aussi toxique que la vancomycine.

Chez le brûlé :

La teicoplanine a été analysée dans différentes études. Steer et al. (58), Potel et al. (47), Lesne-Hulin et al. (37) ont évalué la pharmacocinétique de cet antibiotique chez le brûlé. Les conclusions de ces différentes études varient quelques peu : par exemple Steer et al. ainsi que Potel et al. n' administrent pas une dose de charge à la différence d' autres études. Weinbren (66) résume ces différents travaux en préconisant une **administration de 12 mg/kg/jour avec surveillance des**

concentrations plasmatiques (un minimum de 15 mg/L semble être suffisant), sachant qu' une augmentation de la dose peut être requise pour des patients présentant une clairance de la teicoplanine élevée.

D) Les fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones agissent sur la réplication de l'ADN en inhibant l'ADN-gyrase. Leur spectre est large, il comprend les staphylocoques sensibles à la méticilline. Au niveau des bactéries à Gram négatif, elles sont efficaces sur les entérobactéries , *Pseudomonas aeruginosa* , *Acinetobacter*, *Haemophilus* , *Neisseria* et *Legionella*. Les *Streptococcus* et *Enterococcus* sont résistants naturellement.

L' action bactéricide des fluoroquinolones est temps-dépendante contre les staphylocoques et concentration-dépendante contre les bacilles à Gram négatif.

Au niveau des effets indésirables, on pourra citer notamment une **photosensibilisation** et des atteintes de l'appareil locomoteur comme des **tendinopathies** .

1) L'énoxacine :

L'enoxacine peut être administrée par voie orale, elle diffuse surtout au niveau des parenchymes rénaux et prostatiques, et est surtout éliminée par voie urinaire, principalement sous forme inchangée.

Chez le brûlé :

L' équipe Van Der Auwera et al. (62) a étudiée l' enoxacine administrée par voie orale (400mg/12h) à des sujets de gravité intermédiaire. Les auteurs constatent une bonne tolérance et une diminution des concentrations plasmatiques maximales par rapport aux sujets sains étudiés par Wise et al. (68) tandis que la demi-vie de l' enoxacine varie beaucoup d' un malade à l' autre. La question d' une biodisponibilité orale éventuellement altérée n' est pas abordée et aucune recommandation thérapeutique n' est possible bien que de faibles concentrations d' enoxacine aient été retrouvées dans les exsudats. A ce propos, les concentrations circulantes et tissulaires d' enoxacine sont rapportées supérieures aux CMI des germes sensibles.

2) La péfloxacine :

La péfloxacine peut être administrée soit par voie orale, soit par voie parentérale. Par voie orale, l'absorption est très rapide (20 minutes) et importante (90 %).

La péfloxacine diffuse relativement bien dans la plupart des tissus (ce qui explique son utilisation en cas d'infection systémique, à la différence de l'enoxacine).

Elle est métabolisée au niveau hépatique en deux métabolites (péfloxacine déméthylée et péfloxacine N-oxyde) et est éliminée à la fois au niveau urinaire et biliaire.

Chez le brûlé :

Potel et al. (46) ont examiné la cinétique de la pefloxacine chez 11 malades. L' étude a ceci d' intéressant qu' elle distingue deux groupes de gravité (surface brûlée : 25 à 30 % et plus de 40 %) ainsi que la phase exsudative de la phase réparative au sein d' un même groupe. Les auteurs ne constatent pas de différence significative d' un

groupe à l' autre ni au sein d' un même groupe. En revanche, ils montrent, par rapport à 5 sujets sains, **une diminution de la demi-vie de la péfloxacin** chez le brûlé sans incidence sur le schéma posologique.

3) La ciprofloxacine :

La ciprofloxacine est administrable par voie orale ou parentérale, néanmoins, dans le cas de septicémies, seule la forme injectable est utilisée. La ciprofloxacine diffuse relativement bien dans la plupart des tissus. La biotransformation hépatique de la ciprofloxacine donne environ 14 % de métabolites. L' élimination de la ciprofloxacine est mixte : la voie d' élimination la plus importante est la voie rénale. Il n' y a pas d' accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites. Les concentrations de la ciprofloxacine dans la bile sont élevées ; la quantité éliminée par cette voie est inférieure ou égale à 2 % de la dose, sous forme de produit inchangé et de métabolites.

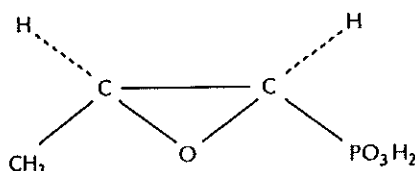
Chez le brûlé :

La cinétique de la ciprofloxacine a notamment été analysée par Forest et al. (24) et par Garrelts et al. (28). Selon leurs conclusions, une posologie de 1200 mg/jour (en 3 injections) est suffisante pour des patients non-brûlés et pour des organismes dont la CMI est inférieure à 0.25 mg/L. Le problème se trouve dans le fait que des organismes comme *Pseudomonas aeruginosa* ont une CMI souvent supérieure à 0.25 mg/L. Pour des CMI supérieures à 0.25 mg/L (ce qui est souvent le cas des *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* infectant les brûlés) ou pour des patients ayant une clairance élevée qui nécessiteraient une dose supérieure à 1200 mg/L (ce qui est souvent le cas chez les brûlés), l' alternative à une augmentation de posologie est l' utilisation d' un deuxième antibiotique tel qu' une uréidopénicilline dont l' association, d' après Forest et al., est efficace.

E) La fosfomycine :

La fosfomycine ou acide cis-éposypropylphosphonique est une petite molécule de structure apparentée à celle du phosphoénolpyruvate (figure 11). Elle pénètre à l'intérieur de la cellule bactérienne en utilisant les perméases qui interviennent dans le transport du glucose-6-phosphate et de l' α -glycérolphosphate. La fosfomycine agit en inhibant la synthèse des précurseurs du peptidoglycane.

Figure 11 : Fosfomycine.



Bactéricide, elle inhibe la synthèse de la paroi bactérienne. D'autres antibiotiques agissent sur la synthèse de la paroi bactérienne mais à un autre niveau, ce qui peut expliquer d'une part l'activité de la fosfomycine sur des germes résistants à ces antibiotiques et, d'autre part, son **action synergique en association avec des antibiotiques agissant sur un autre site de la bactérie.** Il est indispensable d'utiliser la fosfomycine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants. Les associations avec les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, la vancomycine sont souvent synergiques et jamais antagonistes.

Le spectre de la fosfomycine est large. Il comprend notamment : *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus mirabilis* et *Proteus vulgaris*.

Chez le brûlé :

La pharmacocinétique et l'excrétion urinaire de la fosfomycine ont été étudiées par Potel et al. (48). Les auteurs ne constatent pas de différence significative d'un groupe de gravité à l'autre ni au sein d'un même groupe selon qu'il s'agit de la phase exsudative ou de la phase réparative. En revanche, par rapport à 5 sujets sains, ils montrent une **augmentation significative du volume de distribution chez le brûlé attribuée à la présence d'une diffusion tissulaire trans-lésionnelle**. L'augmentation concomitante de la clairance rénale de la fosfomycine serait secondaire à un accroissement de sa sécrétion tubulaire. Ce mécanisme est d'ailleurs mis en évidence chez le volontaire sain par ces mêmes auteurs, au moyen d'une association fosfomycine-probénécide.

3^{ème} partie

Etude de la ceftazidime chez le brûlé

La ceftazidime reste un antibiotique de référence lors des infections aiguës à *Pseudomonas aeruginosa* qui mettent en jeu le pronostic vital du brûlé et nécessitent une antibiothérapie rapidement bactéricide. La pharmacocinétique de la ceftazidime peut être perturbée par la brûlure. Ce travail a donc pour but d'optimiser l'administration de cet antibiotique en fonction des données cinétiques et bactériologiques.

Nous avons choisi une analyse de population afin d'identifier les caractéristiques individuelles des patients corrélées aux paramètres pharmacocinétiques.

L'objectif de cette étude est de pouvoir déterminer quels paramètres, et en quelles proportions influent sur la concentration sérique en ceftazidime, sachant que l'objectif thérapeutique est un taux résiduel d' au maximum 16 mg/L (ce qui correspond à 4 fois la CMI des souches sensibles qui est inférieure ou égale à 4 mg/L).

L'aboutissement final de ce travail serait de pouvoir utiliser en clinique un modèle mathématique pour recommander un ajustement de posologie.

Après une étude générale des caractéristiques de la ceftazidime, nous présenterons les résultats de cette étude pharmacocinétique de population et la comparerons aux études déjà faites sur le sujet.

I- Caractéristiques générales de la ceftazidime :

A) Activité antibactérienne :

Le spectre antibactérien naturel de la ceftazidime est le suivant :

-Espèces habituellement sensibles (CMI inférieure ou égale à 4 mg/L) : Plus de 90 % des souches de l'espèce sont sensibles.

Aérobies à gram + : streptococcus

Aérobies à gram - : *Branhameela catarrhalis*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, enterobacter, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, klebsiella, *Morganella morganii*, neisseria, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, providencia, *Pseudomonas aeruginosa*, salmonella, serratia, shigella, yersinia.

Anaérobies : *Clostridium perfringens*, fusobactérium, peptostreptococcus, prevotella.

-Espèces modérément sensibles : L'antibiotique est modérément actif in vitro. Des résultats cliniques satisfaisants peuvent être observés lorsque les concentrations de l'antibiotique au site de l'infection sont supérieures à la CMI.

Aérobies à gram - : *Acinetobacter baumannii*

Aérobies à gram+ : staphylococcus méti-S

-Espèces résistantes (CMI supérieure à 32 mg/L) : Au moins 50 % des souches de l'espèce sont résistantes.

Aérobies à gram + : entérocoques, listeria, staphylococcus méti-R.

Aérobies à gram - : *Stenotrophomonas maltophilia*.

Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Comme les autres céphalosporines, la ceftazidime inhibe la biosynthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne, entraînant l'inhibition de la croissance cellulaire ou la lyse cellulaire. **La ceftazidime est une molécule « temps-dépendante »** c' est à dire que c' est le taux résiduel qui conditionne l' efficacité de l' antibiotique.

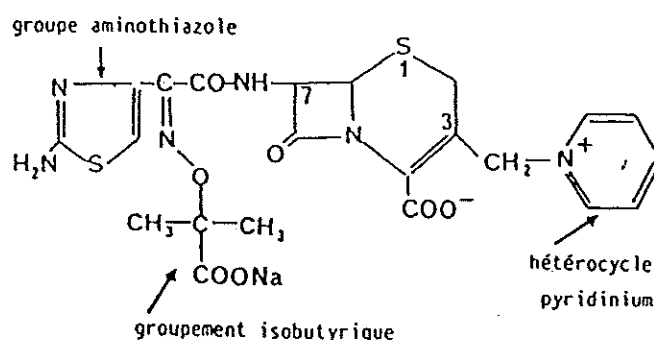
Tableau 6 : Activité *in vitro* de la ceftazidime comparée à celle d' autres céphalosporines.

	Souches	Antibiotiques	Valeurs extrêmes de CMI (µg/ml)	CMI (µg/ml)		Moyenne géométrique
				50 p. 100	90 p. 100	
Bactéries à Gram positif						
Staph. aureus (34)*		Ceftazidime		8	16	10,4
		Ceftriaxone		2	2	2,2
		Céfotaxime		1,0	2	1,1
		Céfalotine		0,25	0,5	0,3
Staph. coagulase négatif (10)		Ceftazidime	4-32	8	32	
		Céfotaxime	1-4	2	4	
		Moxalactam	4- > 16	8	16	
		Céfadoridine	0,016-2	0,6	0,12	
Staph. aureus méticilline R (9)		Ceftazidime	8-32	16	32	
		Céfotaxime	2-32	8	32	
		Moxalactam	4- > 16	16	> 16	
		Céfadoridine	0,25-1	0,5	1	
Streptocoques groupes A (40)		Ceftazidime		0,125	0,125	0,13
		Ceftriaxone		0,03	0,03	0,03
		Céfotaxime		0,015	0,015	0,02
		Céfalotine		0,125	0,125	0,13
Streptocoque groupe B (25)		Ceftazidime		0,25	0,5	0,34
		Ceftriaxone		0,06	0,06	0,06
		Céfotaxime		0,06	0,06	0,03
		Céfalotine		0,25	0,25	0,25
S. pneumoniae (18)		Ceftazidime	0,06-4	0,2	2	
		Céfotaxime	0,004-1	0,016	0,12	
		Moxalactam	0,5-8	0,5	1	
		Céfadoridine	0,016-1	0,03	0,12	
Bactéries à Gram négatif						
N. gonorrhoeae (39)		Ceftazidime	0,007-0,5	0,03	0,06	
		Céfotaxime	0,002-0,12	0,800	0,03	
		Moxalactam	0,004-2	0,06	0,12	
		Pénicilline G	0,008- > 2	0,12	1	
H. influenzae (19)		Ceftazidime	0,03-0,25	0,125	0,25	
		Céfotaxime	0,016-0,06	0,016	0,06	
		Céfadoridine	2-32	8	6	
Entérobactéries : étude sur 400 souches						
Enterobacter cloacae (36)		Ceftazidime	0,007- > 128	0,12	0,5	
		Céfotaxime	0,004-128	0,06	0,25	
		Moxalactam	0,016-32	0,12	0,25	
		Céfadoridine	0,25- > 128	32	> 128	
Citrobacter freundii (20)		Ceftazidime	0,05-12,5	0,2	6,3	
		Céfotaxime	0,012-12,5	0,1	6,3	
Serratia sp. (40)		Ceftazidime	0,01-0,2	0,1	0,2	0,35
		Céfotaxime	0,025-1,6	0,1	0,4	
Proteus indole + (47)		Ceftazidime		0,25	1,0	0,25
		Ceftriaxone		0,25	0,4	0,4
		Céfalotine		> 128	> 128	251,6
		Ceftazidime		0,25	0,5	0,25
	Céfotaxime		0,062	0,5	0,10	
	Moxalactam		0,25	1	0,29	

* Nombre de souches testées.

B) Structure :

Figure 12 : Structure chimique de la ceftazidime.



Relation structure-activité :

a) Substitutions en position 7 :

Comme la plupart des céphalosporines de 3^{ème} génération, la ceftazidime possède en position 7 la chaîne aminothiazole ; mais ce qui fait l'originalité de cette molécule par rapport aux autres produits de sa classe, est la substitution de l'oxime et le remplacement du groupe méthoxyimine par un groupement isobutyrique : ce groupement influence la liaison du produit aux PBP_s au nombre de 7 ou 8 chez les bactéries à Gram négatif, responsables de la division, de l'élongation et de la forme de la cellule bactérienne ; la ceftazidime possède une forte affinité pour les PBP 3 et 1a chez *E. coli* et *P. aeruginosa*, mais ne se lie pas aux PBP 4, 5 et 6. Les études morphologiques et notamment l'élongation bactérienne et la présence de formes filamenteuses dans le milieu de culture, illustrent l'affinité pour la PBP 3, responsable de la formation des septum de division (septation) et donc de la division de la cellule bactérienne.

De plus, cette structure confère à la ceftazidime une puissante activité anti-*Pseudomonas*, non influencée par les mécanismes de résistance par diminution de la perméabilité chez *Pseudomonas*. Enfin, c' est aussi en raison de la présence de ce groupement isobutyrique que l' on peut attribuer à la ceftazidime son faible « pouvoir inducteur » de β -lactamases inductibles du type de celles produites par *Enterobacter* ou *Serratia* (4).

b) Substitution en position 3 :

Théoriquement responsables de modifications des caractéristiques pharmacologiques des céphalosporines, les substitutions en position 3 peuvent aussi influencer l' activité antibactérienne de la molécule. C' est ainsi que la ceftazidime possède en C3 un hétérocycle pyridinium qui lui confère des propriétés de pénétration intrabactérienne très rapide ; ce groupement contribuerait aussi à son faible pouvoir inducteur mentionné précédemment (4).

C) Mécanisme d' action antibactérien :

La ceftazidime appartient au groupe des céphalosporines de troisième génération. Elle inhibe la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne en se liant fortement aux penicillin-binding proteins PBP3 et 1a, génère des formes filamenteuses caractéristiques, et entraîne la lyse bactérienne.

D) Mécanismes de résistance bactérienne :

Le nombre d'organismes capables de produire des enzymes aptes à inactiver les β -lactamines a grandi avec l'augmentation de l'utilisation clinique de ces agents antibactériens. Ici, les β -lactamases ont été classées selon la classification modifiée de Richmond et Sykes (59) qui définit les enzymes comme étant transférées par les chromosomes ou par des plasmides (49).

1) Résistance chromosomique :

Parmi les enzymes à médiation chromosomique, la classe des 1 β -lactamases (céphalosporinases) produites par des bacilles comme les *enterobacter*, *serratia*, *citrobacter* et *morganella*, présente le plus grand potentiel de résistance à la ceftazidime et à d'autres β -lactamines à large spectre. La plupart de ces organismes présentent un niveau peu élevé de β -lactamases mais peuvent être induits, par des antibiotiques, pour produire ces enzymes à un haut niveau. Ces lignées induites sont résistantes à la plupart des β -lactamines. Une mutation spontanée peut entraîner une lignée produisant une grande quantité de ces enzymes. Le pouvoir inducteur de la ceftazidime semble faible, ce qui lui permet de conserver une activité contre les souches d'*Enterobacter* ou de *Serratia* « déréprimées », c'est à dire devenues productrices de céphalosporinases après emploi de céphalosporines de 2^{ème} génération.

2) Résistance plasmidique :

Les enzymes à médiation plasmidique, comme les TEM, SHV et dérivées d'OXA, sont capables de transférer leur résistance entre espèces. Les β -lactamases les plus communément rencontrées comme TEM-1, TEM-2 et SHV confèrent une résistance aux pénicillines et aux premières générations de céphalosporines. Les modifications

de ces enzymes ont produit des β -lactamases à large spectre qui sont capables d'hydrolyser des β -lactamines à spectre large comme la ceftazidime. Le nombre de dérivés à partir des uniques β -lactamases TEM et SHV a atteint respectivement 26 et 5. Pour les β -lactamases à large spectre, TEM-26 et TEM-10 ont montré les plus forts taux d'hydrolyse de la ceftazidime. Ces enzymes transférées par plasmides sont, dans la plupart des cas, sensibles aux inhibiteurs de β -lactamases.

La découverte de *K. pneumoniae* et *E. coli* avec une enzyme transférée par plasmides (MIR-1) qui a des caractéristiques similaires à celles des β -lactamases chromosomiques, et confère une résistance aux oxyimino- et α -méthoxy- β -lactamines a entraîné une inquiétude. En effet, cela suggère que les 1 β -lactamases peuvent avoir trouvé leur voie par les plasmides, ce qui peut mener à leur dissémination au niveau de toutes les bactéries à Gram négatif. Un autre sujet d'inquiétude est la découverte d'espèces bactériennes capables d'une hyperproduction d'enzymes à transmission plasmidique (41).

3) Résistance par transduction :

Un autre mécanisme de résistance réside dans la possibilité qu'ont des bactériophages de la transduction (transfert génétique d'une bactérie à une autre par l'intermédiaire d'un macrophage) d'une résistance multiple, incluant la résistance à la ceftazidime. Ce mécanisme a été rapporté dans des souches nosocomiales de *P. aeruginosa* (5).

E) Pharmacocinétique :

1) Distribution :

a) Concentrations sériques maximales :

-Après injection IM (valeurs moyennes) : le pic sérique est obtenu en 1 heure : 18 µg/mL pour 500 mg, 37 µg/mL pour 1 g.

-Après injection IV directe (concentration initiale) : 26 µg/mL pour 250 mg, 57 µg/mL pour 500 mg, 110 µg/mL pour 1 g.

-Après perfusion courte de 20 minutes : 83 µg/mL pour 1 g et 188 µg/mL pour 2 g.

Le pic sérique ne varie pas significativement après injections répétées, ce qui signifie qu'il n'existe pas d'accumulation de la ceftazidime.

Ces concentrations sériques sont supérieures pendant plus de 12 heures aux CMI 90 des entérobactéries et plus de 8 heures aux CMI 90 des *Pseudomonas* après l'injection d'une dose de 1 g par voie IM.

-Après administration continue, les concentrations moyennes obtenues sont chez l'adulte : 11 à 30 µg/mL pour 3 g/jour ; 19 à 34 µg/mL pour 4 g/jour ; 23 à 43 µg/mL pour 6g/jour.

b) Demi-vie d' élimination :

Elle est de 1.8 heure en moyenne et ne varie ni avec la voie d' injection, ni avec la dose, quel que soit le solvant.

Elle est allongée chez le nouveau-né de moins de 8 jours et le prématuré où elle est en moyenne de 3.1 heure.

Elle est allongée chez l' insuffisant rénal et augmente suivant le degré de dysfonctionnement. Elle est de 25 heures dans l' anurie. La ceftazidime est épurée par hémodialyse ; sa demi-vie au cours d' une séance d' hémodialyse est de 3 heures.

c) Diffusion tissulaire :

Elle a été retrouvée dans les sécrétions bronchiques, le LCR, l' os, la bile, le péritoine, le muscle cardiaque et squelettique, le tissu cutané, l' humeur aqueuse, le liquide amniotique et le lait (tableau 7). La dispersion des concentrations obtenues et des CMI des germes dans le LCR justifie qu' il soit pratiqué des contrôles réguliers de l' activité du produit dans le traitement des méningites.

Tableau 7 : Concentrations de ceftazidime dans les tissus ($\mu\text{g/g}$) et les liquides organiques ($\mu\text{g/ml}$) ($\pm$ écarts types*, valeurs extrêmes**).

			Nb de patients
Sérum	$124,4 \pm 52,6^*$	(2 g I.V.)	(n=12) [16]
LCR non inflammatoire	$5,11 \pm 1,2^*$	(2 g I.V.)	(n=10) [17]
Tissus brûlés	$3,1 - 40,0^{**}$	(1 g I.V.)	(n=8) [18]
Sécrétions bronchiques	$6,87 \pm 1,96^*$	(1 g I.M.)	(n=5) [19]
Muqueuse bronchique	$7,05 \pm 2,38^*$	(1 g I.M.)	(n=5) [19]
Poumons	$16,3 \pm 10,1^*$	(1 g I.V.)	(n=10) [20]
Liquide biliaire	$36,3 \pm 4^*$	(2 g I.V.)	(n=12) [21]
Kystes rénaux	$3,6 - 6,7^{**}$	(2 g I.V.)	(n=7) [22]
Liquide péritonéal	$18,9 \pm 66,7^{**}$	(1 g I.V.)	(n=28) [2]
Prostate	$23,4 \pm 7,4^*$	(1 g I.V.)	(n=12) [23]
Pancréas	$12,9 \pm 5,9^*$	(2 g I.V.)	(n=4) [24]

Le volume de distribution est de 17 litres en moyenne.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (inférieur à 10 %).

2) Biotransformation :

La ceftazidime n' est pas métabolisée.

3) Excrétion :

Par filtration glomérulaire, la ceftazidime est entièrement excrétée par le rein et l' on retrouve 88 % de la dose injectée dans les urines des premières 24 heures sous forme active.

F) Indications :

Les indications actuelles sont théoriquement limitées aux infections engendrées par des germes dont la sensibilité vis-à-vis de la ceftazidime est établie. On pourra citer l' utilisation de la ceftazidime dans les infections respiratoires, les infections urinaires compliquées, les infections cutanées et des tissus mous, des os et articulations et dans les cas de bactériémies ou de septicémies. La ceftazidime reste un antibiotique de référence lors des infections aiguës à *Pseudomonas aeruginosa*.

G) Posologies et modalités d' administration :

La posologie usuelle chez l' adulte et l' enfant de plus de 12 ans aux fonctions rénales normales est, en administration discontinue de 3 g/jour (1 g toutes les 8 heures) en moyenne mais cette posologie peut être augmentée à 6g/jour selon les germes en cause et en particulier *Pseudomonas aeruginosa*.

En administration continue, elle sera de 4 à 6 g/jour, précédée d' une dose de charge de 2 g.

Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (pour une clairance de 50 à 30 mL/min, il faudra 1 g une à deux fois par jour alors que si elle est inférieure à 5 mL/min, 0.5 g une fois par 48 heures est suffisante).Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites par l' hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Le Fortum® en voie IM ou IV est à diluer avec de l' eau pour préparation injectable, à raison de 1 mL par flacon de 250 mg, 2 pour 500 mg, 3 pour 1 g et 10 pour un flacon de 2 g. Pour une perfusion IV, il est recommandé de diluer avec 25 mL pour 1 g de ceftazidime et 50 mL pour 2 g de ceftazidime.

Le Fortumset® (poudre pour solution pour perfusion) en IV est à diluer au minimum dans 50 mL pour 1 g de ceftazidime et dans 100 mL pour 2 g.

Le Fortum® est compatible avec les solutions pour administration IV suivantes : chlorure de sodium à 0.9 %, solution glucosée à 5 % et à 10 %, solution de chlorure de sodium à 0.9 % + solution glucosée à 5 %, solution de Ringer, solution de Ringer-lactate, solution de dialyse intra-péritonéale (lactate) 1.36 %.

H) Effets indésirables :

1) Manifestations allergiques :

Rash maculopapulaire ou urticaire, prurit, fièvre et, exceptionnellement, anaphylaxie, œdème de Quincke, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

2) Manifestations digestives :

Nausées, vomissements, troubles du transit, colite en particulier de type pseudomembraneuse et liée à *Clostridium difficile*.

3) Manifestations hématologiques transitoires :

Hypereosinophilie, et plus rarement encore, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, thrombocytose, lymphocytose, anémie hémolytique.

4) Manifestations hépatiques et rénales :

Elévation modérée et transitoire des transaminases, de la LDH, des gamma GT, des phosphatases alcalines, et plus occasionnellement encore de l'urée sanguine.

5) Néphrotoxicité :

Bien que ce phénomène n'ait pas été observé avec la ceftazidime, des altérations de la fonction rénale ont été attribuées à des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques puissants.

6) Encéphalopathies métaboliques :

L'administration de fortes posologies de β -lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives).

7) Autres manifestations :

Candidose, vaginite, céphalées et vertiges.

8) Manifestations locales :

Douleur fugace par voie IM et inflammation, phlébites superficielles, thrombophlébites en usage IV.

I) Interactions :

1) Interactions médicamenteuses :

On a montré que, in vitro, les activités de la ceftazidime et des autres antibiotiques en association sont au moins additives. Il existe des preuves de synergie pour certaines souches testées. Cette propriété peut être importante dans le traitement des patients neutropéniques fébriles.

Comme avec d' autres β -lactamines, un antagonisme de la ceftazidime avec le chloramphénicol a été observé in vitro et doit être considéré en cas d' association des deux antibiotiques.

2) Examens paracliniques :

Une positivité du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par la ceftazidime.

Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche du glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu' on utilise des méthodes spécifiques à la glucose oxydase.

Il n' a pas été observé, avec la ceftazidime, de modification de l' hémostasie.

3) Incompatibilités :

a) En administration discontinue :

Le mélange à une solution bicarbonatée n' est pas recommandé (diminution d' activité).

Fortum et Vancomycine, de même que Fortum et les aminosides, ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou la même poche à perfusion.

b) En administration continue :

Il a été montré une instabilité intratubulaire de la ceftazidime en présence d' aciclovir et de ganciclovir. De plus, tout médicament dont la solution à perfuser présente un caractère basique marqué ($\text{pH} > 9$) est susceptible d' altérer la ceftazidime. Il ne doit donc pas être administré conjointement.

J) Contre-indications :

Allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines : tenir compte du risque d' allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.

II- Etude de pharmacocinétique de population de la ceftazidime chez le brûlé :

La pharmacocinétique de la ceftazidime est caractérisée par une **importante excrétion rénale et un volume de distribution dépendant du volume de liquide extra-cellulaire**. En conséquence, les modifications de la fonction rénale qui ont lieu entre la phase initiale après la brûlure et la phase hypermétabolique peuvent changer la pharmacocinétique de la ceftazidime et affecter ses posologies.

Pendant la phase aiguë (dans les 48 heures après la brûlure), une augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une fuite liquidienne. Le débit sanguin rénal diminue, ce qui peut entraîner une diminution de la clairance rénale des médicaments.

Pendant la phase hypermétabolique, l' augmentation du débit cardiaque entraîne une augmentation de la filtration glomérulaire. Une précédente étude a traitée la pharmacocinétique de la ceftazidime chez 8 patients brûlés dont la plupart étaient dans la phase initiale (64). Les auteurs ont décrit une pharmacocinétique très modifiée par rapport à d' autres patients avec une importante variabilité interindividuelle. Le but de cette étude est d' estimer la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les brûlés dans la phase hypermétabolique en comparant les résultats avec ceux de l' étude précédente. Pour être représentatif de la population des brûlés qui est caractérisée par une grande variabilité, une approche de pharmacocinétique de population a été opérée, utilisant les données du suivi thérapeutique des patients, ce qui permet d' inclure un nombre significatif de patients.

A) Critères d' inclusion et méthode :

La population des patients brûlés était composée de patients hospitalisés au centre des brûlés de Nantes à l' Hôtel Dieu.

Les critères d' inclusion étaient volontairement larges afin d' inclure le maximum de patients pour pouvoir mener à bien une étude de population.

Tous les patients inclus ont plus de 18 ans et sont brûlés au deuxième et troisième degré entre 8 et 80 % de leur surface corporelle (les patients atteints d' un syndrome de Lyell ont été exclus de l' étude). Les données de concentration de ceftazidime ont été obtenues pendant la phase hypermétabolique (jamais en-dessous de 48 heures après la brûlure). Les résultats du suivi thérapeutique ou TDM (therapeutic drug monitoring) ont été collectés pendant 4 ans dans une étude rétrospective. Le consentement éclairé des patients n' était pas requis dans la mesure où les données provenaient des dosages usuels dans l' adaptation posologique de la ceftazidime. Aucun examen ni analyse supplémentaire n'ont été réalisés pour cette étude et les données ont été publiées anonymement. Les prélèvements de sang ont été opérés à l' équilibre juste avant et à la fin de l' injection pour l' administration discontinue ou à n' importe quel moment dans le cas d' une administration continue. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients (n = 41) et des prélèvements sanguins :

Age (années)	46.25 ± 18.5
Sexe	26 hommes- 15 femmes
Poids (kg)	73.5 ± 14.6
Taux de créatinine plasmatique ($\mu\text{mol/L}$)	75 ± 56
Surface brûlée (% de surface corporelle)	34 ± 18
Nombre total de prélèvements	94
Nombre de prélèvements pour un même patient	2.3 ± 1.0

Les dosages de la ceftazidime plasmatique sont réalisés par chromatographie liquide haute performance avec une phase mobile constituée d' acétonitrile et d' un tampon phosphaté (Na_2HPO_4 à 0.05 M pH= 2.5). La phase stationnaire est une colonne de silice greffée avec une chaîne de 18 atomes de carbone. Le pic de concentration de ceftazidime plasmatique est détecté par ultraviolet à 255 nm.

B) Estimation des paramètres de population à partir des données du groupe de référence :

1) Modèles structuraux :

Les données ont été analysées par une méthode de modélisation combinée des différents effets (librement adapté de l' anglais « mixed effect modeling ») en utilisant le logiciel MicroPharm population (Version 5.5., Institut National de la Science et de la Recherche Médicale).

Deux types de modèles structuraux ont été testé :

Le modèle **mono-compartmental** :

$$C(t) = \frac{D}{Vd} \times e^{-Cl/(Vd \times t)}$$

C(t) : concentration plasmatique de la ceftazidime au temps t

D : dose de ceftazidime administrée

Cl : clairance totale de la ceftazidime

Vd : volume de distribution de la ceftazidime

Vd et Cl sont les paramètres pharmacocinétiques qui sont estimés.

Le modèle **bi-compartimental** :

$$C(t) = \frac{D}{V_1} \times \frac{(K_1 - k_{21})}{(K_1 - k_{21})} \times e^{-K_1 t} + \frac{D}{V_1} \times \frac{(K_2 - k_{21})}{(K_2 - K_1)} \times e^{-K_2 t}$$

k_{21} : constante de transfert entre le compartiment périphérique et le compartiment central

V_1 : volume apparent du compartiment central

K_1 : pente de la phase de distribution

K_2 : pente de la phase de d' élimination

Cl , V_1 , k_{12} (k_{12} est la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique) et k_{21} sont les paramètres qui sont estimés.

Le volume de distribution de la ceftazidime à l' équilibre (steady state) est estimé par l' équation :

$$V_{ss} = V_1 \times (1 + k_{12}/k_{21})$$

2) Modèles de variabilités interindividuelle et résiduelle:

Les variabilités interindividuelles et résiduelles sont estimées en utilisant un modèle d' erreur proportionnel :

$$\Theta_i = \Theta_{pop} \times (1 + \eta)$$

Θ_i est l' estimation individuelle du paramètre pharmacocinétique, Θ_{pop} est l' estimation du paramètre de population, η est la variation individuelle par rapport à l' estimation du paramètre de population.

$$C(t)_{i,j} = C(t)_{pred\ i,j} \times (1 + \Sigma)$$

$C(t)_{i,j}$: concentration plasmatique de ceftazidime mesurée pour un sujet i au temps j .

$C(t)_{pred\ i,j}$: concentration plasmatique de ceftazidime prédites pour un sujet i au temps j .

Σ : erreur résiduelle.

3) Sélection des modèles pharmacocinétiques :

Dans la **première étape** de l'analyse, le **modèle pharmacocinétique de base** sans aucune covariable est défini.

Le critère de **Akaike** permet de tester l'amélioration statistiquement significative dans la description des données par le modèle.

Ce critère (Valeur de Akaike = fonction objective + 2 x P, où P est le nombre de paramètres estimés et la **fonction objective** est similaire à la fonction estimée par NONMEM (Non Linear Mixed Effects Modeling)), descend de 722 pour le modèle mono-compartmental à 712 pour le modèle bi-compartmental, ce qui indique que le modèle bi-compartmental est meilleur que le mono-compartmental.

Cette amélioration apparaît aussi à travers les valeurs du **biais** qui est la différence moyenne entre Cobs (concentration plasmatique de ceftazidime observée) et Cpred (concentration plasmatique de ceftazidime prédites par le modèle). En effet, cette valeur est de -6.497 pour le modèle bi-compartmental contre -9.113 avec le modèle mono-compartmental.

Les valeurs de la **précision** (racine carrée de la différence élevée au carré entre Cobs et Cpred) vont aussi dans le même sens : 29.35 pour le modèle bi-compartmental contre 30.86 avec le modèle mono-compartmental (annexe 1).

Ces éléments suggèrent que le meilleur modèle est obtenu avec le modèle bi-compartmental.

Dans la **deuxième étape** (phase de test des covariables), les **modèles avec une covariable sont comparés avec le modèle pharmacocinétique de base** en utilisant le test du X^2 .

Ces modèles sont obtenus par régression des paramètres de pharmacocinétique de population sur chaque covariable en utilisant des relations linéaires ou inversement linéaires. Une **diminution d' au moins 4 unités** ($p < 0.05$, un degré de liberté) de la valeur de la fonction objective comparée au modèle de base est requise pour ajouter un paramètre dans le modèle. Un **modèle intermédiaire avec multivariabiles est obtenu en incluant toutes les covariables significatives** (annexe 2).

Dans la troisième étape, une **modification de 10.82** ($p < 0.001$) de la fonction objective dans le modèle final est requise pour **garder un paramètre afin de ne conserver que les covariables ayant une large contribution pour prédire la pharmacocinétique de la ceftazidime** (annexe 3).

De plus, la meilleure combinaison est évaluée par un **examen graphique**, par le **biais et la précision** (annexe 4 et figures 13 et 14).

C) Résultats :

Les caractéristiques de population présentées dans le tableau 8 confirment que notre groupe est **composé pour la plupart de patients en phase hypermétabolique**. Le niveau moyen de la créatinine plasmatique (75 $\mu\text{mol/L}$) comparé avec la norme 60-120 $\mu\text{mol/L}$ chez des volontaires mâles sains reflète une tendance à **l'augmentation de la filtration glomérulaire**.

Les covariables testées sont l' **âge**, le **sexe**, le **poids**, la **taille de la brûlure** et le **taux de créatinine plasmatique**.

Dans la phase de test, les **covariables qui réduisent individuellement la fonction objective de plus de 4 unités** sont la **taille de la brûlure**, l' **âge** et le **taux de créatinine plasmatique**.

V1 (volume apparent du compartiment central) est surtout influencé par la taille de la brûlure (relation linéaire), l' âge et le taux de créatinine plasmatique (relation inversement linéaire).

Cl (clairance totale de la ceftazidime) est influencée par le taux de créatinine plasmatique (relation inversement linéaire).

k12 (constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique) est influencée par l' âge et le taux de créatinine plasmatique (relation inversement linéaire).

k21 (constante de transfert entre le compartiment périphérique et le compartiment central) est influencée par l' âge et le taux de créatinine plasmatique (relation linéaire).

Dans la phase d' élimination, **seul le taux de créatinine plasmatique relié à la clairance de la ceftazidime fait augmenter la valeur de la fonction objective de plus de 10.82 lorsqu' on le retire individuellement du modèle.**

Avec ce modèle, la fonction objective passe de 694 (modèle bi-compartimental sans le taux de créatinine plasmatique) à 647 (modèle bi-compartimental avec le taux de créatinine plasmatique).

Cette amélioration du modèle apparaît à travers la relation entre C pred et C obs.

En effet, l' équation :

$C_{pred} = 24.9 + 0.60 \times C_{obs}$; avec le modèle bi-compartmental (figure 13).

Est moins proche de l' équation théorique :

$C_{pred} = C_{obs}$

Que l' équation:

$C_{pred} = 14.0 + 0.76 \times C_{obs}$; avec le modèle bi-compartmental intégrant le taux de créatinine plasmatique (figure 14).

Figure 13 : Relation entre Cobs et Cpred où Cpred est estimée par le modèle bi-compartmental (Cobs sont les concentrations observées en mg/L obtenues par HPLC et Cpred les concentrations prédites en mg/L obtenues par le modèle mathématique).

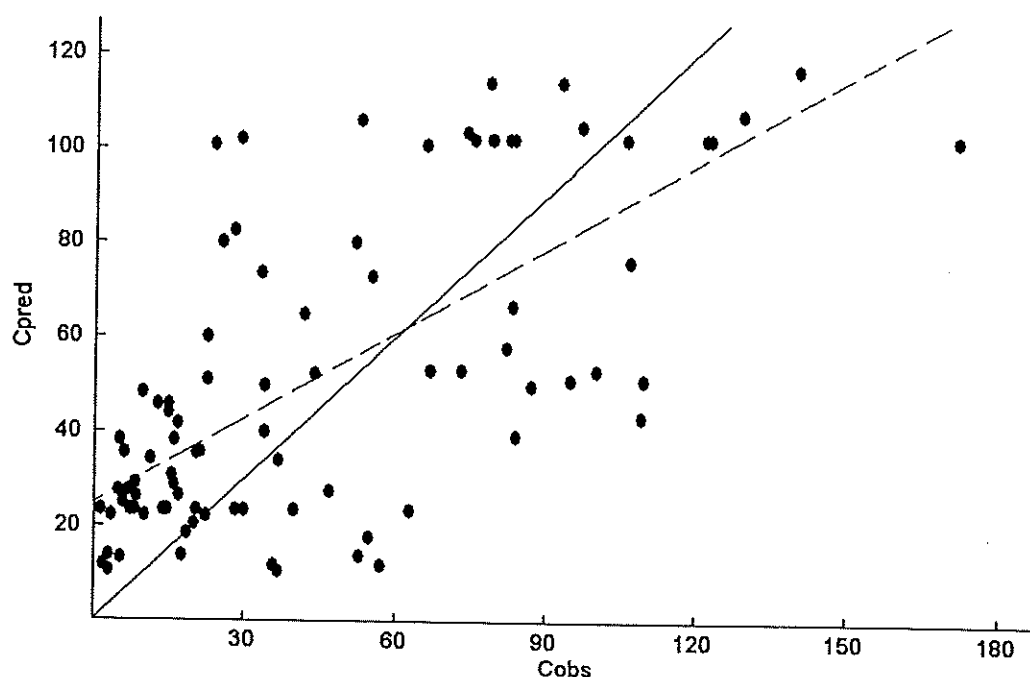
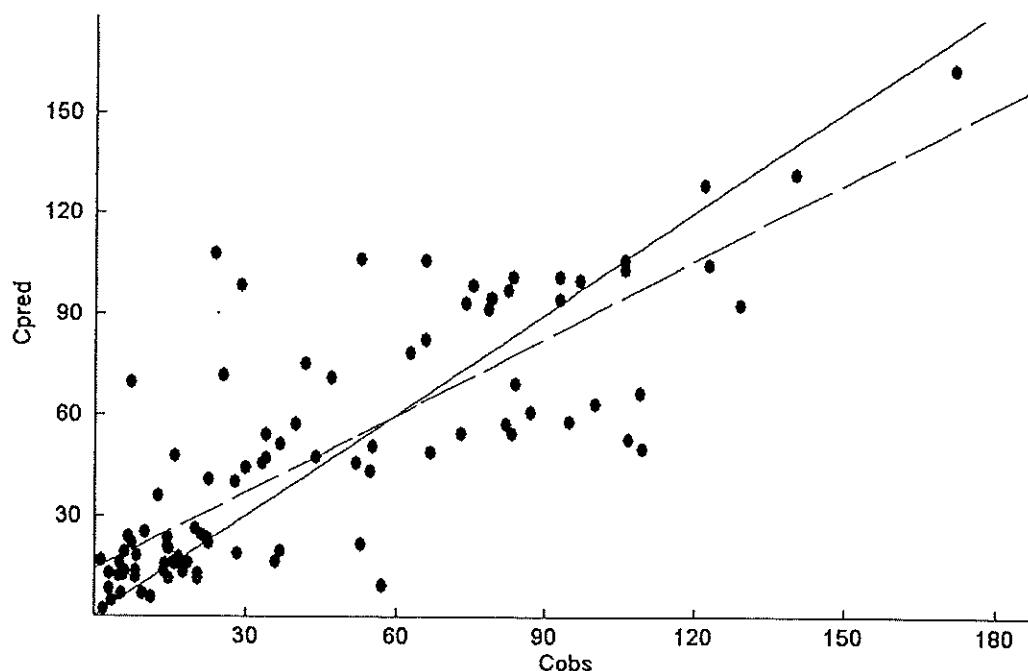


Figure 14 : Relation entre Cobs et Cpred où Cpred est estimée par le modèle bi-compartmental intégrant le taux de créatinine plasmatique (Cobs sont les concentrations observées en mg/L obtenues par HPLC et Cpred les concentrations prédites en mg/L obtenues par le modèle mathématique).



Sur la figure 14, on voit nettement que la droite correspondant à l' équation du modèle bi-compartmental intégrant la créatinine plasmatique est quasiment superposable à la droite idéale (une superposition parfaite signifierait que les prédictions correspondraient exactement aux résultats mesurés).

La correspondance est moins évidente sur la figure 13 (modèle bi-compartmental simple).

De plus, la **précision** (29.35 contre 23.58) et le **biais** (-6.497 contre -3.20) confirment l' amélioration du modèle en intégrant le taux de créatinine plasmatique.

La convergence de ces différents éléments montre que le meilleur modèle est le modèle bi-compartmental avec une relation inversement linéaire entre la clairance de la ceftazidime et le taux de créatinine plasmatique.



Avec ce modèle, les valeurs de population des paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Paramètres de pharmacocinétique de population de la ceftazidime obtenus par NONMEM (n = 41) :

	Valeurs de population	Variabilité interindividuelle (%)
Clairance (L/h)	2.72	56.3
Volume de distribution du compartiment central (L/kg)	0.28	13.2
k12 (h⁻¹)	0.06718	87.2
k21 (h⁻¹)	0.001823	82.7
Variabilité résiduelle		31.2

Le volume de distribution de la ceftazidime à l' équilibre (10.64 L/kg) est estimé à partir de ces paramètres (V1 = 0.28 L/kg ; Cl = 2.72 L/h ; k12 = 0.06718 h⁻¹ ; k21 = 0.001823 h⁻¹) avec l' équation 3.

D) Discussion :

La ceftazidime est très largement utilisée chez les brûlés mais il existe peu d' études à propos de la pharmacocinétique de la ceftazidime dans cette population.

La plus importante est celle de **Walstad et al.** (64). Dans cette étude, les résultats montrent un volume de distribution plus faible (0.38 L/kg contre 10.6) et une plus haute clairance totale de la ceftazidime (8.3 L/h contre 2.72) par rapport à notre étude. De plus, ils n' ont pas trouvé de relation entre la clairance de la créatinine (reflétant la filtration glomérulaire) et la clairance de la ceftazidime, contrairement à nos résultats.

Walstad explique ses résultats par une fuite de ceftazidime à travers les brûlures. Cette hypothèse est suggérée par l' augmentation de la clairance non-rénale, particulièrement chez les patients avec une grande surface corporelle brûlée. Pour explorer cette autre voie d' élimination, nous avons testé sans succès une relation entre la clairance de la ceftazidime et le pourcentage de brûlure.

Pour expliquer ces différences nous avons comparé les deux populations.

Le temps moyen entre la brûlure et l' administration de la ceftazidime est de 3.5 jours (hormis un patient où le temps était de 21 jours) dans l' étude de Walstad contre 31.7 dans notre étude. Cette différence indique que **la plupart de nos patients ne sont pas dans la phase aiguë contrairement à ceux de la précédente étude.**

En dépit d' une forte élimination rénale, la clairance totale de la ceftazidime est plus faible dans notre étude. Ceci pourrait être expliqué par une **relative diminution de la clairance non-rénale à travers les brûlures qui est observée dans la phase aiguë.** En effet, aucune relation n' a été retrouvée entre le pourcentage de brûlure et la clairance de la ceftazidime. Ainsi, la relation entre la clairance de la ceftazidime et la filtration glomérulaire peut être retrouvée.

Cette relation apparaît dans nos résultats à travers l' influence du taux de créatinine plasmatique comme une covariable de la clairance de la ceftazidime.

L' augmentation du volume de distribution dans notre étude pourrait être expliqué par une augmentation du volume de fluide extra-cellulaire. Pour compenser l' hypovolémie observée pendant la phase aiguë, de grandes quantités de solutés de remplissage sont administrées, ce qui peut contribuer à la formation d' oedèmes interstitiels.

Les oedèmes pourraient agir comme un réservoir d' où la ceftazidime repart lentement vers la circulation. Un tel phénomène a déjà été décrit pour la ceftazidime chez des patients présentant une ascite qui agirait comme un réservoir (23). Le modèle bi-compartimental pourrait être compatible avec cette hypothèse. En effet, le compartiment périphérique pourrait être ce réservoir et la grande différence de valeur entre k_{12} et k_{21} pourrait être reliée au lent retour de la ceftazidime de ces oedèmes interstitiels vers le compartiment central.

Les différences entre nos résultats et ceux de l' étude de Walstad pourraient donc être expliquées par les modifications pathologiques entre la phase aiguë après la brûlure et la phase hypermétabolique. Ceci suggère que la **variabilité intraindividuelle de la pharmacocinétique de la ceftazidime peut être importante entre les différentes phases après la brûlure.**

De plus, la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est importante, ce qui confirme l' importance du suivi thérapeutique (TDM) de la ceftazidime chez les brûlés afin de définir une posologie individuelle.

Une étude sur 50 patients, comparable à la notre, a été faite par une équipe de Toulouse (55) . Cette approche de pharmacocinétique de population a été opérée à l' aide du même logiciel NONMEM.

L' équipe de **Saivin et al.** retrouve aussi un modèle bi-compartimental avec un volume de distribution moyen comparable. Elle retrouve également une relation

linéaire entre la clairance de la ceftazidime et la clairance de la créatinine ($Cl_{cefta, totale} = 1.08 + 0.0536 \times Cl_{crat}$). La présence d' une ventilation assistée a été testée avec succès comme ayant un rôle dans la pharmacocinétique de la ceftazidime, à la différence de la surface brûlée avec laquelle ils ne trouvent pas de relation avec la ceftazidime.

Au final, l' **étude de cette équipe conclue à une influence significative du sexe, de la clairance de la créatinine et de la ventilation artificielle sur la pharmacocinétique** de la ceftazidime, ce qui concorde globalement avec les conclusions de notre étude.

Néanmoins, l' **influence du sexe dans le modèle est difficile à apprécier** dans le sens où le sexe influe sur la clairance de la créatinine et que ces deux données se retrouvent dans leur modèle final.

De plus, la ventilation assistée est reconnue pour augmenter les pressions thoraciques et abdominales, ce qui entraîne une diminution du retour veineux, donc une diminution du débit aortique, donc une diminution du débit de l' artère rénale (la diminution du débit de l' artère rénale est aussi directement liée aux fortes pressions abdominales). La diminution du débit rénal entraîne une diminution de sa clairance , donc on peut dire que **si la ventilation assistée a une influence sur la clairance de la créatinine, cette influence se traduit par une diminution de la clairance.**

Cette théorie va donc à l' **encontre de leur modèle** (dans leur équation, la présence d' une ventilation assistée équivaut à une augmentation de la clairance de la créatinine) :

$$Vol. \text{ périphérique} = 2.69 \times (1 + \text{sexe}) \times (1 + 2.44 \times VA) \times (1 + 0.00414 \times Cl_{cr}).$$

Sexe : homme = 0 ; femme = 1

VA : avec ventilation assistée = 1 ; sans ventilation assistée = 0.

Clcr : clairance de la créatinine.

La ventilation assistée n' avait pas été prise en compte dans notre étude, l' **insertion du paramètre « ventilation assistée »** aurait pu donc **peut-être affiner encore notre modèle.**

L' approche de population permet d' identifier une covariable qui affecte la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les brûlés. Pourtant, la **variabilité résiduelle est importante.** La corrélation entre les concentrations observées et les concentrations prédites peut donc encore être améliorée avant de pouvoir utiliser en clinique un modèle mathématique pour recommander un ajustement de posologie.

Conclusion

Les brûlures induisent de multiples modifications pathologiques dans le corps humain.

Ces modifications peuvent modifier des paramètres pharmacocinétiques tels que la biodisponibilité, la liaison aux protéines plasmatiques, le volume de distribution et la clairance.

L' étendue de ces modifications dépend du médicament, du type et de l' étendue de la brûlure ainsi que le temps écoulé entre la brûlure et la prise en charge du patient.

La biodisponibilité des grosses molécules hydrophiles peut être augmentée par une augmentation de la perméabilité intestinale.

La fraction libre d' un médicament peut être augmentée ou diminuée.

Le volume de distribution peut être modifié par un changement au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques ou du volume de fluide extra-cellulaire.

Une modification de la clairance peut être due à un changement au niveau de la filtration glomérulaire, du débit sanguin hépatique ou encore du métabolisme du médicament.

La conséquence de ces modifications pharmacocinétiques est notamment l' obligation d' un suivi thérapeutique (TDM) afin de pouvoir réajuster les posologies en fonction de l' évolution de l' état du patient brûlé.

Devant le peu d' études faites sur les médicaments chez les brûlés, les réanimateurs sont parfois obligés d' adapter les dosages de manière empirique. Les antibiotiques ne font pas exception. En effet, pour certains antibiotiques, seuls des travaux concernant peu de patients (moins d' une dizaine) sont disponibles.

En ce qui concerne la ceftazidime, les résultats montrent l' influence qu' à la fonction rénale sur le taux de ceftazidime plasmatique. En effet, que se soit le taux de créatinine plasmatique (dans notre étude), où la clairance de la créatinine (dans celle de Saivin et al.), ces deux indices semblent jouer un rôle prépondérant dans l' adaptation posologique de la ceftazidime.

Malgré cette influence incontestable (la fonction rénale est d' ailleurs à prendre en compte chez la plupart des céphalosporines de 3^{ème} génération), on peut voir que le taux d' erreur résiduelle est encore important.

Ce taux d' erreur résiduelle montre bien que d' autres paramètres devraient être pris en compte pour affiner le modèle pharmacocinétique. La ventilation assistée a été prise en compte par l' équipe de Saivin. L' influence statistique semble être indéniable d' après leur étude, mais l' explication clinique est plus difficile à cerner.

Le pourcentage de brûlure a certainement une influence sur la cinétique de la ceftazidime mais l' absence de relation mathématique pourrait venir du fait que l' estimation du pourcentage de brûlure est relativement approximatif (la proportion et la localisation des zones touchées au second degré par rapport aux zones touchées au troisième degré est difficilement quantifiable).

A l' heure actuelle, les réanimateurs utilisent la clairance de la créatinine comme « indice » au moment du choix de la posologie de la ceftazidime, mais c' est le taux plasmatique qui est leur vrai guide dans l' adaptation du dosage par l' intermédiaire des prélèvements sanguins réguliers qui sont faits au centre de soins intensifs.

L' approche de pharmacocinétique de population peut offrir de nouveaux indices sur les modifications suivant la brûlure . En utilisant cette méthode, à partir de seulement quelques données pharmacocinétiques, on peut faire la distinction entre la variabilité inter-individuelle et la variabilité intra-individuelle et identifier des paramètres significatifs.

Ainsi, l' impact de facteurs comme le type et l' étendue de la brûlure pourra être plus approfondi, ce qui pourrait nous aider à comprendre et surtout prédire les changements de pharmacocinétique suivant la brûlure.

Annexes

Annexe 1 : Détermination du modèle pharmacocinétique de base :

	Fonction objective	Critère de Akaike	$Y_{pred} = f(Y_{obs})$	$(C_{obs} - C_{pred}) = f(C_{pred})$	Biais	Précision
Modèle monocompartimental	712	722	$Y = 0.57x + 28.8$	$Y = 1.85 - 0.20x$	-9.113	30.86
Modèle bicompartimental	694	712	$Y = 0.60x + 24.9$	$Y = 3.2 - 0.19x$	-6.497	29.35

Annexe 2 : Intégration des covariables significatives dans le modèle de base :

Modèle de base (bicompartimental) Avec	Fonction objective	Critère de Akaike
$V1 = a(\text{sexe}) + b$	694	714
$V1 = a(\text{âge}) + b$	694	714
$V1 = a(\text{poids}) + b$	693	713
$V1 = a(\text{créat}) + b$	695	715
$V1 = a(\% \text{brûlure}) + b$	689	709
$Cl = a(\text{sexe}) + b$	694	714
$Cl = a(\text{âge}) + b$	694	714
$Cl = a(\text{poids}) + b$	693	714
$Cl = a(\text{créat}) + b$	694	713
$Cl = a(\% \text{brûlure}) + b$	697	717
$K12 = a(\text{sexe}) + b$	694	714
$K12 = a(\text{âge}) + b$	696	717
$K12 = a(\text{poids}) + b$	695	715
$K12 = a(\text{créat}) + b$	695	715
$K12 = a(\% \text{brûlure}) + b$	694	714
$K21 = a(\text{sexe}) + b$	694	714
$K21 = a(\text{âge}) + b$	679	699
$K21 = a(\text{poids}) + b$	694	714
$K21 = a(\text{créat}) + b$	686	706
$K21 = a(\% \text{brûlure}) + b$	696	712
$V1 = a/\text{sexe} + b$	693	713
$V1 = a/\text{âge} + b$	685	705
$V1 = a/\text{poids} + b$	696	716
$V1 = a/\text{créat} + b$	686	706
$V1 = a/\% \text{brûlure} + b$	694	714
$Cl = a/\text{sexe} + b$	694	714
$Cl = a/\text{âge} + b$	693	714

CI = a/poids +b	694	714
CI = a/créat + b	647	668
CI = a/%brûlure + b	694	714
K12 = a/sexe +b	691	711
K12 = a/âge +b	682	702
K12 = a/poids +b	694	714
K12 = a/créat + b	667	687
K12 = a/%brûlure + b	700	720
K21 = a/sexe +b	696	716
K21 = a/âge +b	694	714
K21 = a/poids +b	694	714
K21 = a/créat + b	694	714
K21 = a/%brûlure + b	694	714

Annexe 3 : Test de l' amélioration du modèle en retirant individuellement chaque covariable significative du modèle intermédiaire:

Modèle intermédiaire 1	644	676
Mi1 - K21 f(créat)	631	663
Mi1 - K21 f(âge)	630	662
Mi1 - K12 f(/âge)	646	679
Mi1 - K12 f(/créat)	646	678
Mi1 - CI f(/créat)	656	688
Mi1 - V1 f(/créat)	635	667
Mi1 - V1 f(/âge)	639	671
Mi1 - V1 f(%brûlure)	667	699
Modèle intermédiaire 2	646	673
Mi2 – f(K12 f(/créat))	646	670
Mi2 – f(K12 f(/âge))	643	667
Mi2 – f(CI f(1/créat))	677	701
Mi2 – f(V1 f(%brûlure))	644	668
Modèle bicompartimental avec CI = f(1/créat)	647	669

Annexe 4 : Comparaison du modèle final avec le modèle bicompartimental :

	Fonction objective	Critère de Akaike	$Y_{pred} = f(Y_{obs})$	$(C_{obs} - C_{pred}) = f(C_{pred})$	Biais	Précision
Modèle bicompartimental	694	712	$Y = 0.60x + 24.9$	$Y = 3.2 - 0.19x$	-6.497	29.35
Modèle bicompartimental avec $CI = a/créat + b$	647	668	$Y = 0.76x + 14.0$	$Y = 3.57 - 0.14x$	-3.20	23.58

Table des matières

Introduction.....	7
--------------------------	----------

1^{ère} partie : Physiopathologie et particularités pharmacocinétiques du brûlé..	10
--	-----------

I- Gravité des brûlures.....	11
-------------------------------------	-----------

A) Critères de gravité des brûlures.....	11
---	-----------

1) La surface de la brûlure.....	11
----------------------------------	----

2) La profondeur de la brûlure.....	14
-------------------------------------	----

3) L' existence de lésions pulmonaires secondaires à l' inhalation de fumées.	17
---	----

4) L' âge de la victime.....	17
------------------------------	----

5) Le terrain pathologique.....	18
---------------------------------	----

6) La localisation de la brûlure.....	18
---------------------------------------	----

B) Indices pronostiques et évaluation de la gravité.....	19
---	-----------

1) Les indices pronostiques : évaluation du risque vital.....	19
---	----

2) Evaluation globale de la gravité ; « grands et petits brûlés ».....	21
--	----

II- Physiopathologie du brûlé.....	22
---	-----------

A) Phase initiale.....	22
-------------------------------	-----------

B) Phase secondaire.....	23
---------------------------------	-----------

1) Altérations de la thermorégulation.....	23
--	----

2) Hypermétabolisme.....	23
--------------------------	----

3) Etat de dénutrition.....	24
-----------------------------	----

4) Perturbations immunologiques.....	25
--------------------------------------	----

5) L' infection.....	25
----------------------	----

a) Signes cliniques et biologiques de l' infection.....	26
---	----

b) Critères d' infection.....	27
-------------------------------	----

c) Germes isolés dans les prélèvements.....	28
---	----

III- Particularités pharmacocinétiques du brûlé.....	29
A) Absorption.....	32
B) Liaison aux protéines plasmatiques.....	33
C) Volume de distribution.....	33
D) Clairance.....	35
1) Clairance totale du plasma.....	35
2) Clairance rénale.....	36
3) Clairance hépatique.....	37
4) La demi-vie d' élimination.....	38
2^{ème} partie : L' antibiothérapie chez le brûlé.....	40
I- Indications de l' antibiothérapie.....	41
II- Etude des différents antibiotiques utilisés chez le brûlé.....	42
A) Les aminosides.....	42
1) Mode d' action des aminosides.....	44
2) Effets secondaires et toxicité.....	44
3) Pharmacocinétique.....	45
4) Principaux aminosides utilisés chez le brûlé.....	46
a) La gentamicine.....	46
b) La tobramycine.....	47
c) L' amikacine.....	47
B) Les β -lactamines.....	49
1) Mécanisme d' action.....	49
2) Etude des β -lactamines selon la classification.....	50
a) Les pénames.....	50
b) les carbapénèmes.....	57
c) Les clavames et inhibiteurs de β -lactamases.....	58
d) Les céphèmes.....	59
e) Les monobactames.....	64

C) Les glycopeptides.....	65
1) La vancomycine.....	66
2) La teicoplanine.....	67
D) Les fluoroquinolones.....	68
1) L' enoxacine.....	68
2) La pefloxacin.....	69
3) La ciprofloxacine.....	70
E) La fosfomycine.....	71
 3^{ème} partie : Etude de la ceftazidime chez le brûlé.....	73
 I- Caractéristiques générales de la ceftazidime	75
 A) Activité antibactérienne.....	75
B) Structure.....	78
1) Relation structure-activité.....	78
a) Substitutions en position 7.....	78
b) Substitutions en position 3.....	79
C) Mécanisme d' action antibactérien.....	79
D) Mécanismes de résistance bactérienne.....	80
1) Résistance chromosomique.....	80
2) Résistance plasmidique.....	80
3) Résistance par transduction.....	81
E) Pharmacocinétique.....	82
1) Distribution.....	82
a) Concentrations sériques maximales.....	82
b) Demi-vie d' élimination.....	83
c) Diffusion tissulaire.....	83
2) Biotransformation.....	84
3) Excrétion.....	84
F) Indications.....	85
G) Posologies et modalités d' administration.....	85

H) Effets indésirables.....	86
1) Manifestations allergiques.....	86
2) Manifestations digestives.....	86
3) Manifestations hématologiques transitoires.....	86
4) Manifestations hépatiques et rénales.....	87
5) Néphrotoxicité.....	87
6) Encéphalopathies métaboliques.....	87
7) Autres manifestations.....	87
8) Manifestations locales.....	87
I) Interactions.....	88
1) Interactions médicamenteuses.....	88
2) Examens paracliniques.....	88
3) Incompatibilités.....	89
a) En administration discontinue.....	89
b) En administration continue.....	89
J) Contre-indications.....	89
 II- Etude pharmacocinétique de population de la ceftazidime chez le brûlé.....	90
 A) Critères d' inclusion et méthode.....	91
B) Estimation des paramètres de population à partir des données du groupe de référence.....	93
1) Modèles structuraux.....	93
2) Modèles de variabilités interindividuelle et résiduelle.....	94
3) Sélection des modèles pharmacocinétiques.....	95
C) Résultats.....	96
D) Discussion.....	101
 Conclusion.....	105

Liste des tableaux

Tableau 1 :

Tables de Berkow : évaluation de la surface brûlée en pourcentage de la surface corporelle en fonction de l' âge. Chaque chiffre correspond au pourcentage représenté par une face de chaque segment corporel.....12

Tableau 2 :

Tableau des surfaces brûlées.....13

Tableau 3 :

Eléments de diagnostic de profondeur.....16

Tableau 4 :

Infections au centre de Percy en 1997, 1998, 1999.....28

Tableau 5 :

Résumé des conséquences pharmacocinétiques de la brûlure.....30

Tableau 6 :

Activité *in vitro* de la ceftazidime comparée à celle d' autres céphalosporines.....77

Tableau 7 :

Concentrations de ceftazidime dans les tissus ($\mu\text{g/g}$) et les liquides organiques ($\mu\text{g/ml}$) ($\pm$ écarts types*, valeurs extrêmes**).....84

Tableau 8 :

Caractéristiques des patients ($n = 41$) et des prélèvements sanguins.....92

Tableau 9 :

Paramètres de pharmacocinétique de population de la ceftazidime obtenus par NONMEM ($n = 41$).....100

Liste des figures

Figure 1 :

Correspondance histologique des différentes profondeurs de brûlures.

A : 1^{er} degré, B : 2^{ème} degré superficiel, C : 2^{ème} degré profond, D : 3^{ème} degré.....14

Figure 2 :

Pourcentage de survie en fonction de l' indice de Baux. Analyse sur une population de 1942 patients adultes hospitalisés dans le centre des brûlés de Cochin de janvier 1997 à janvier 2000.....20

Figure 3 :

Signes indirects d' infection chez le brûlé.....27

Figure 4 :

Streptomycine,, tobramycine et amikacine.....43

Figure 5 :

Inactivation enzymatique des β -lactamines par les β -lactamases.....50

Figure 6 :

Structure de base des pénicillines.....51

Figure 7 :

Noyau carbapénème et imipénème.....57

Figure 8 :

Structure de base des céphalosporines.....60

Figure 9 :

Noyau des céphamycines.....60

Figure 10 :

Aztréonam (monobactame).....64

Figure 11 :	
Fosfomycine.....	71

Figure 12 :	
Structure chimique de la ceftazidime.....	78

Figure 13 :	
Relation entre Cobs et Cpred où Cpred est estimée par le modèle bi-compartimental (Cobs sont les concentrations observées en mg/L obtenues par HPLC et Cpred les concentrations prédites en mg/L obtenues par le modèle mathématique)	98

Figure 14 :	
Relation entre Cobs et Cpred où Cpred est estimée par le modèle bi-compartimental intégrant le taux de créatinine plasmatique (Cobs sont les concentrations observées en mg/L obtenues par HPLC et Cpred les concentrations prédites en mg/L obtenues par le modèle mathématique).....	99

Liste des annexes

Annexe 1 :

Détermination du modèle pharmacocinétique de base.....	109
--	-----

Annexe2 :

Intégration des covariables significatives dans le modèle de base.....	110
--	-----

Annexe 3 :

Test de l' amélioration du modèle en retirant individuellement chaque covariable significative du modèle intermédiaire.....	112
--	-----

Annexe 4 :

Comparaison du modèle final avec le modèle bicompartimental.....	113
--	-----

Bibliographie

1/ Adam D., Zellner P.R., Koeppe P., Wesch R.

Pharmacokinetics of ticarcillin/clavulanate in severely burned patients
J Antimicrob Chemother 1989; 24: 121-30.

2/ Albrecht L.M., Rybak M.J., Warbasse L.H., Edwards D.J.

Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*
Ann Pharmacother 1991; 25: 713-715.

3/ Balcher H.G.

Immunological responses
Principles and practice of burn management. New-York: Churchill Livingstone;
1996, p. 163-75.

4/ Bergogne-Bérézin E.

Relation structure-activité de la ceftazidime
La presse médicale, 26 octobre 1988, 17, n°37 : p.1878-1882.

5/ Blahova J., Hupkova M., Babalova M. et al.

Transduction of resistance to imipenem, aztreonam and ceftazidime in nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* by wild-type phages.
Acta Virol 1993; 37: 429-36.

6/ Bloedow D.C., Hansbrough J.F., Hardin T. et al.

Postburn serum drug binding and serum protein concentrations
J Clin Pharmacol 1986; 26: 147-51.

7/ Bonapace C.R., White R.L., Friedrich L.V., Norcross E.D., Bosso J.A.

Pharmacokinetics of cefepime in patients with burn thermal injury
Antimicro Agents Chemother 1999; 43 (12): 2848-2854.

- 8/ Boucher B.A., Hickerson W.L., Kuhl D.A., Bombassaro A.M., Jaresko G.S.**
Imipenem pharmacokinetics in patients with burns
Clin Pharmacol Ther 1990; 48: 130-137
- 9/ Bourget P., Lesne-Hulin A., Lereveille R. et al.**
Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam association in infected major burns patients (preliminary results)
9th Congress of the International Society for Burn Injuries, Paris, Juin 1994.
- 10/ Brater D.C., Bawdon R.E., Anderson S.A. et al.**
Vancomycin elimination in patients with burn injury
Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 631-634.
- 11/ Carsin H., Bargues L., Stéphanazzi J., Paris A., Aubert P., Le Béver H.**
Inflammatory reaction and sepsis in severely burned patients
Pathol Biol 2002 ; 50 : 93-101.
- 12/ Cerra F.B., Siegel J.H., Coleman B. et al.**
Septic autocannibalism: a failure of exogenous nutritional support
Ann Surg 1980; 192: 570-579.
- 13/ Cheung W.K., Greene D.S., Kuye O. et al.**
Pharmacokinetics of YTR830H and piperacillin after intravenous coadministration
6th Mediterranean Congress Chemother 1988; 22-27 May.
- 14/ Ciaccio E.I., Fruncillo R.J.**
Urinary excretion of D-glucaric acid by severely burned patients
Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 340-4.
- 15/ Cioffi W.G., Burleson D.G., Pruitt B.A.**
Leucocytes responses to injury
Arch Surg 1993; 128: 1260-7.

16/ Conil J.M., Favarel H., Laguerre J., Brouchet A., Chabanon G., Cazal L. et al.

Vancomycin : continuous administration in severely burned patients

Presse Médicale 1994 ; 23 : 1554-8.

17/ Conil J.M., Favarel H., Laguerre J. et al.

Amikacin in a single daily dose in the severely burned patient

9th Congress of the International Society for Burn Injuries, Paris, Juin 1994.

18/ Conil J.M., Saivin S., Houin G., Chabanon G., Laguerre J., Marty N. et al.

Les modifications de la pharmacocinétique des β -lactamines liées à la brûlure : applications cliniques

Brûlures, vol. 1, n° 4, Déc 2000, p. 206-216.

19/ Coste J., Wassermann D., Venot A.

Predicting mortality in adult Burned Patients: methodological aspects of the construction and validation of a composite ratio scale

J Clin Epiderm 1996; 49: 1125-31.

20/ Darling G.E., Keresteci M.A., Ibanez D., Pugash R.A., Peters W.J., Neligan P.C.

Pulmonary complications in inhalations injuries with associated cutaneous burn

J Trauma 1996; 40: 83-9.

21/ Deitch E.A.

Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury

Surgery 1990; 107: 411-6.

22/ Desouches C., Wassermann D., Gouvernet J., Berret M., Manelli J.C., Magalon G.

Influence des pathologies associées et de l'âge sur la mortalité des patients brûlés âgés de plus de 65 ans

Brûlures 2000 ; 1 : 19-23.

23/ El Touny M., El Guinaidy M.A., Abd El Barry M., Osman L., Sabbour M.S.

Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with liver cirrhosis and ascites

J Antimicrob Chemother 1991 ; 28 : 95-100.

24/ Forrest A., Ballow C.H., Nix D.E., Birmingham M.C., Schentag J.J.

Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993; 37: 1065-72.

25/ Friedrich L.V., White R.L., Kays M.B. and al.

Aztreonam pharmacokinetics in burn patients

Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 57-61.

26/ Fruncillo R.J., Di Gregorio J.

The effect of thermal injury on drug metabolism in the rat

J Trauma 1983; 23: 523-9.

27/ Fruncillo R.J., Di Gregorio J.

Pharmacokinetics of pentobarbital, quinidine, lidocaine, and theophylline in the thermally injured rat

J Pharm Sci 1984; 73: 1117-21.

28/ Garrelts J.C., Jost G., Kowalsky S.F., Krol G.J., Lettieri J.T.

Ciprofloxacin pharmacokinetics in burn patients

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996; 40: 1153-6.

29/ Hoey L.L., Tschida S.J., Rotschafer J.C. et al.

Wide variation in single, daily-dose aminoglycoside pharmacokinetics in patients with burn injuries

Journal of Burn Care and Rehabilitation 1997; 18: 116-24.

30/ Jaehde U., Sorgel F.

Clinical pharmacokinetics in patients with burns

Clinical pharmacokinetic 1995; 29: 15-28.

31/ James J.K., Palmer S.M., Levine D.P., Rybak M.J.

Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented Gram-positive infections

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996; 40: 696-700.

32/ Kim S.H., Hubbard G.B., Mc Manus W.F., Mason A.D., Pruitt B.A.

Frozen section technique to evaluate early burn wound biopsy: a comparison with the rapid section technique

J Trauma 1985; 25: 1134-7.

33/ Laguerre J., Brouchet A., Déqué N., Virenque C., Chavoïn J.P.

Troubles métaboliques et nutrition du brûlé

Pathol Biol 2002 ; 50 : 102-8.

34/ Le Voyer T., Cioffi Jr W.G., Pratt L. et al.

Alterations in intestinal permeability after thermal injury

Arch Surg 1992; 127: 26-9.

35/ Lesne-Hulin A.

Etude de la pharmacocinétique sérique et urinaire de l'association piperacilline-tazobactam chez le sujet grand brûlé

Thèse Paris-Sud 1994.

36/ Lesne-Hulin A., Bourget P., Carsin H.

Pharmacocinétique des antibiotiques chez le sujet brûlé

Thérapie 1995 ; 50: 575-586.

37/ Lesne-Hulin A., Bourget P., Le Bever H., Ainaud P., Carsin H.

Monitoring of teicoplanin in a major burn patient

Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation 1997; 16: 374-7.

38/ Loirat P., Rohan J., Baillet A. et al.

Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin

N Engl J Med 1978; 299: 915-919.

39/ Mardelle V.

Infection cutanée à Herpès simplex virus chez les brûlés: étude prospective sur un an dans le service des grands brûlés de Bordeaux

Thèse Bordeaux 2 1999.

40/ Martyn J.A.J., Abernethy D.A., Greenblatt D.J.

Plasma protein binding of drugs after severe burn injury

Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 535-9.

41/ Moellering R.C.

Meeting the challenges of β -lactamases

J Antimicrob Chemother 1993; 31 Suppl. A: 1-8.

42/ Mulfinger C., Manelli J.C., Bernini V., Viggiano M., Sampol E., Lacarelle B.

Faut-il ajuster la posologie de la céfépime chez le brûlé ?

19^{ème} congrès de la SFETB Hyères Juin 1999.

43/ O'Neill J.A., Pruitt Jr B.A., Moncrief J.A.

Studies of renal function during the early postburn period

Research in burns: transactions of third international congress on research in burns
1971: 95-9.

44/ Perez-Cappelano R., Manelli J.C., Palayret D.

Evaluation of the septicaemic risk by a quantitative study of the cutaneous flora
Burns 1976; 3: 42-5.

45/ Polk R.E., Mayhall C.G., Smith J. et al.

Gentamicin and tobramycin penetration into burn eschar
Ann Surg 1983; 118: 295-302.

46/ Potel G., Meignier M., Touze M.D. et al.

Pharmacocinétique de la péfloxacin chez le brûlé
Pathol Biol 1987; 35 : 777-780.

47/ Potel G., Moutet J., Bernareggi A., Le Normand Y., Meigner M., Baron D.

Pharmacokinetics of teicoplanin in burn patients
Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1990; 22, Suppl. 72: 29-34.

48/ Pruitt B.A., Mc Manus A., Kim S.H., Goodwin C.W.

Burn wound infections: current status
World J Surg 1999; 22: 135-45.

49/ Rains C.P., Bryson H.M., Peters D.H.

Ceftazidime: An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and
therapeutic efficacy
Drugs 1995; 49 (4): 577-617.

50/ Robert-Dernuet S.

Antibiotiques et antibiogrammes
Editions Vigot 1995.

51/ Roi D.L., Flora J.D., Davis T.M., Wolfe R.A.

Two new burn severity index
J Trauma 1983; 23: 1023-9.

52/ Rowland M., Tozer T.N.

Clinical pharmacokinetics: concepts and applications

2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989: 145-6 and 187-8.

53/ Rybak M.J., Albrecht L.M., Berman J.R. et al.

Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers

Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 792-5.

54/ Sachse C., Machens H.G., Felmerer G., Berger A., Henkel E.

Procalcitonine as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury

J Burn Care Rehabil 1999; 20: 354-60.

55/ Saivin S., Conil J.M., Georges B., Samii K., Houin G.

Adaptation de posologie de la ceftazidime par une approche de pharmacocinétique de population chez le brûlé

Annales françaises d' anesthésie et de réanimation 2001 ; 20(Suppl. 1) : 244s.

56/ Schluter B., König W., Koller M., Erbs G., Müller F.E.

Differential regulation of T and B lymphocyte activation in severely burned patients

J Trauma 1991; 31: 239-46.

57/ Shikuma L.R., Ackermann B.H., Weaver R.H. and al.

Thermal injury effects in drug disposition: a prospective study with piperacillin

J Clin Pharmacol 1990; 30: 632-637.

58/ Steer J.A., Papini R.P.G., Wilson A.P.R., Dhillon S., Hickens M.F., McGrouther D.A. et al.

Pharmacokinetics of a single dose of teicoplanin in burn patients

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1996; 37: 545-53.

59/ Sykes R.B., Matthew M.

The β -lactamases of Gram-negative bacteria and their rôle in resistance to β -lactam antibiotics

J Antimicrob Chemother 1976; 2: 115-57.

60/ Thompson P.B., Herndon D.N., Traber D.L., Abston S.

Effect on mortality of inhalation injury

J Trauma 1986; 26: 163-5.

61/ Tobiasen J., Hiebert I.M., Edlich R.F.

A practical burn severity index

J Burn Care Rehab 1982; 3: 229-32.

62/ Van der Auwera P., Martin A., Arnould J.P. et al.

Pharmacology of enoxacin given orally in severely burned patients

Rev Infect Dis 1988; 10: 107-108.

63/ Vinçon G., Sanchez R., Perro G. et al.

Pharmacocinétique de l' amikacine chez le brûlé de gravité moyenne.

Thérapie 1986 ; 41 : 417-420.

64/ Walstad R.A., Aanderud L, Thurmann-Nielsen E.

Pharmacokinetics and tissue concentrations of ceftazidime in burn patients

Eur J Clin Pharmacol 1988 ; 35: 543-549.

65/ Wassermann D.

Critères de gravité des brûlures. Epidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge

Pathol Biol 2002; 50 : 65-73.

66/ Weinbren M.J.

Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients

J of Antimicrob Chemother 1999; 44: 319-327.

67/ Wilmore D.W., Goodwin C.W., Aulick L.H. et al.

Effect on injury and infection on visceral metabolism and circulation

Ann Surg 1980; 192: 491-500.

68/ Wise R., Lockley R., Dent J., Webberly M.

Pharmacokinetics and tissue penetration of enoxacin

Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 17-19.

69/ Wise R., Logan M., Cooper M., Andrews J.M.

Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin

Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1081-1084.

70/ Zaske D.E., Sawchuk R.J., Strate M.D.

The necessity of increased doses of amikacin in burn patients

Surg 1978; 84: 603-607.

71/ Ziegler T.R., Smith R.J., O'Dwyer S.T. et al.

Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients

Arch Surg 1988; 123: 1313-9.

72/ Zokufa H.Z., Solem L.D., Rodvold K.A. et al.

The influence of serum albumin and α 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries

J Burn Care Rehabil 1989; 10: 425-428.



Nom-Prénoms : Chiquet Damien, Luc, Denis

Titre de la thèse : Adaptation posologique des antibiotiques chez le brûlé. Etude de pharmacocinétique de population de la ceftazidime au centre de soins intensifs des brûlés du CHR de Nantes.

Résumé de la thèse :

La population des brûlés présente un risque infectieux majeur et des perturbations pharmacocinétiques pouvant générer des concentrations sériques inefficaces.

La physiopathologie particulière et mouvante du brûlé rend délicate l'adaptation posologique des antibiotiques et nécessite souvent plusieurs réajustements de dosage au cours d'un traitement. Relativement peu d'études ont été faites sur l'antibiothérapie chez le brûlé et portaient souvent sur un petit nombre de patients.

La ceftazidime est un antibiotique de référence contre le *Pseudomonas aeruginosa* qui, chez le brûlé, met en jeu le pronostic vital et nécessite une antibiothérapie rapidement bactéricide. Le but de ce travail était, par le biais d'une analyse de pharmacocinétique de population, d'identifier les paramètres influençant la pharmacocinétique de la ceftazidime chez le brûlé.

Le taux de créatinine plasmatique semble être le seul paramètre influençant significativement la clairance de la ceftazidime. Néanmoins, cette covariable n'est sûrement pas la seule à jouer un rôle important. D'autres paramètres non pris en compte dans cette étude permettraient sûrement d'affiner un modèle mathématique d'adaptation de posologie *a priori* utilisable par les cliniciens.

MOTS-CLES: Brûlé- Pharmacocinétique de population- Ceftriaxone- Antibiothérapie- Adaptation posologique.

JURY

PRESIDENT : Monsieur A. Pineau, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESSEURS : Madame N. Grimaud, Maître de conférence de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes.

Monsieur E. Dailly, Pharmacien assistant hospitalier, Hôtel Dieu à Nantes.

Madame B. Massonnet, Pharmacien officinal, Boulevard des belges, Nantes.

Adresse de l'auteur :

5, rue René Mouchotte, 44200 Nantes.