

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DES SCIENCES

Section des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Farshid Sadeghipour

Professeur Pascal Bonnabry

Utilisation et optimisation des traitements anti-infectieux chez les patients hospitalisés pour brûlures

THESE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève

Pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences, mention Sciences Pharmaceutiques

Par

Anne Fournier (-Henry)

de

Carouge (GE)

Thèse n°5093

Lausanne

Atelier de reprographie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

2018



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**DOCTORAT ÈS SCIENCES,
MENTION SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Thèse de Madame Anne FOURNIER-HENRY

intitulée :

**«Utilisation et optimisation des traitements anti-infectieux chez
les patients hospitalisés pour brûlures»**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur F. SADEGHIPOUR, professeur titulaire et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève et Pharmacie hospitalière, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, Suisse), Monsieur P. BONNABRY, professeur associé et codirecteur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève et Université de Lausanne, Suisse), Madame C. BOURQUIN, professeure ordinaire (Section des sciences pharmaceutiques), Monsieur A. PANNATIER, professeur honoraire (Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève et Service de pharmacie hospitalière et clinique, Université de Lausanne, Suisse), Monsieur P. VOIROL, docteur (Unité d'assistance pharmaceutique et de pharmacie clinique, Service de pharmacie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse), Monsieur T. BUCLIN, professeur (Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse), Colonel S. JENNES, docteur (Centre des grands brûlés, Hôpital militaire Reine Astrid, Bruxelles, Belgique), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 19 mai 2017

Thèse - 5093 -

Le Dècanat

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

TABLE DES MATIERES

I. PREAMBULE	4
II. ABBREVIATIONS	7
1. INTRODUCTION	8
1.1. Définition et types de brûlures	8
1.2. Données épidémiologiques dans le Monde et en Suisse	8
1.3. Organisation et répartition des centres des brûlés en Suisse	9
1.4. Spécificités du CB de Lausanne	10
1.5. Impact économique des brûlures	11
1.6. Evaluation de la brûlure	12
1.7. Critères d'admission au CB du CHUV	13
1.8. Traitement de la brûlure	15
1.9. La cicatrisation des brûlures	16
1.10. Risque infectieux	17
1.11. Diagnostic de l'infection chez le patient brûlé	18
1.12. Types d'infections et germes incriminés	20
1.13. Spécificité du traitement anti-infectieux chez le grand brûlé	23
1.14. Mortalité du patient brûlé	26
1.15. Suivi thérapeutique du médicament	27
1.15.1. Généralités	27
1.15.2. Le TDM au CHUV	28
1.15.3. Cibles thérapeutiques	29
1.15.4. Littérature relative au TDM des antibiotiques chez les patients des SI	32
1.15.5. Littérature au sujet du TDM des antibiotiques chez les patients brûlés	36
1.16. Hypothèse et objectifs de la thèse	42
2. RESUME DE THESE	43
2.1. Etudes rétrospectives	43
2.1.1. Utilisation des antibiotiques au CB du CHUV (années 2001 - 2011)	43
2.1.2. Impact d'un TDM en temps réel : l'exemple des carbapénèmes	44
2.1.3. Epidémies à <i>P. aeruginosa</i> au sein du CB du CHUV	45
2.1.4. Pneumonies précoces du patient brûlé hospitalisé au CB du CHUV	46
2.2. Rédaction d'un <i>case report</i>	47
2.3. Etude prospective	48
2.3.1. Hypothèse et <i>outcomes</i> de l'étude	48
2.3.2. Protocole de recherche et matériel propre à l'étude	48
2.3.3. Mise à jour des recommandations	48
2.3.4. Lancement de l'étude	49
2.3.5. Récolte des données	49
2.3.6. Monitoring	49
2.3.7. Clôture de l'étude	49
2.3.8. Résultats	50
2.3.8.1. Population d'étude	50
2.3.8.2. Episodes infectieux et micro-organismes isolés	53
2.3.8.3. <i>Outcomes</i> primaires	54

2.3.8.4. Outcomes secondaires	55
-------------------------------------	----

3. ARTICLES PUBLIES	57
----------------------------	-----------

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	62
---------------------------------------	-----------

4.1. Complexité de prise en charge d'un patient brûlé	62
4.2. Résistance aux antibiotiques	63
4.3. Infections à bactéries Gram-négatives	65
4.4. Patients brûlés et pneumonies	66
4.5. Importance du TDM des antibiotiques chez les patients brûlés	67
4.6. Impact d'un TDM en temps-réel chez les patients brûlés	68
4.7. Importance de la recherche au sein de la population brûlée	69
4.8. Perspectives	72

5. REMERCIEMENTS	76
-------------------------	-----------

6. TABLES ET FIGURES	78
-----------------------------	-----------

7. REFERENCES	80
----------------------	-----------

8. ANNEXES	98
-------------------	-----------

I. PREAMBULE

Le présent manuscrit présente ma thèse de doctorat qui a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) entre février 2012 et mai 2017 et qui portait sur l'utilisation et l'optimisation des anti-infectieux chez les patients brûlés hospitalisés au centre des brûlés du CHUV. Le **chapitre 1** est une introduction qui aura pour but d'expliquer les particularités propres aux patients brûlés, leur prise en charge et l'importance des traitements anti-infectieux au sein de cette population. Le **chapitre 2**, intitulé « résumé de thèse », servira de fil conducteur et présentera les différentes études menées au centre des brûlés du CHUV durant cette thèse de doctorat. Celles-ci sont regroupées en 2 catégories : d'une part nos études rétrospectives, réalisées principalement au début de cette thèse et, d'autre part, notre étude prospective randomisée contrôlée, dont la rédaction du protocole, son implémentation puis sa conduite durant 3 ans ont constitué le noyau central de ma thèse. Le **chapitre 3** présentera les articles publiés et en cours de soumission. Finalement, le **chapitre 4** clôturera ce manuscrit en discutant les résultats des précédentes sections et en les resituant dans leur contexte.

Les articles publiés dans des revues à politique éditoriale mentionnés dans le chapitre 3 sont les suivants :

- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Pagani JL, Dupuis-Lozeron E, Pannatier A, Sadeghipour F, Voirol P, Que YA. *Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring on the Prescription of Antibiotics in Burn Patients requiring Admission to the Intensive Care Unit*. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Feb 23;62(3).
- Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Dupuis-Lozeron E, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Sadeghipour F, Eggimann P, Que YA. *Staphylococcus aureus carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Mar;36(3):523-528.
- Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Eggimann P, Que YA. *Antibiotic consumption to detect epidemics of Pseudomonas aeruginosa in a burn centre : A paradigm shift in the epidemiological surveillance of Pseudomonas aeruginosa nosocomial infections*. Burns. 2016 May;42(3):564-70.
- Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients*. Burns. 2015 Aug; 41(5):956-68.

- Fournier A, Pantet O, Guerid S, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Hauser PM, Marchetti O, Fontanella S, Letovanec I, Ravat F, Berger MM, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Effective treatment of invasive Aspergillus fumigatus infection using combinations of topical and systemic antifungals in a severely burned patient*. J Burn Care Res. 2015 Mar-Apr; 36(2): e85-9.

Lors de cette thèse de doctorat, différentes communications scientifiques ont en outre été réalisées :

Communications orales

- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Antibiotic consumption to early detect epidemics of P. aeruginosa in a burn center: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of nosocomial infections*. Congrès EBA, 16-19 Septembre 2015, Hannover.
- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Antibiotic consumption to early detect epidemics of P. aeruginosa in a burn center: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of nosocomial infections*. Congrès SSMI, 2-4 Septembre 2015, Interlaken.
- Fournier A, Eggimann P, Berger MM, Pannatier A, Decosterd L, Marchetti O, Voirol P, Que YA. *Influence of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring (TDM) on carbapenems prescription amongst severely burned patients*. Congrès EBA, 28-31 Août 2013, Vienne.
- Fournier A, Eggimann P, Berger MM, Pannatier A, Que YA, Voirol P. *Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients hospitalisés pour brûlures durant les années 2001-2011 dans un Centre suisse de référence*. Congrès SRLF, 16-18 Janvier 2013, Paris.

Abstracts / posters

- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Dupuis-Lozeron E, Pagani JL, Revelly JP, Sadeghipour F, Voirol P, Que YA. *Staphylococcus aureus carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma*. JFSPH, 1-2 Décembre 2016, Berne.
- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Dupuis-Lozeron E, Pagani JL, Revelly JP, Sadeghipour F, Voirol P, Que YA. *Staphylococcus aureus carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma*. Congrès ECCMID, 9-12 Avril 2016, Amsterdam.

- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Krahenbuhl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Antibiotic consumption to early detect epidemics of P. aeruginosa in a burn center: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of nosocomial infections*. Congrès GSASA - pharmaSuisse, 26-27 Novembre 2015, Zürich.
- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Krahenbuhl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Antibiotic consumption to early detect epidemics of P. aeruginosa in a burn center: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of nosocomial infections*. ICPIIC, 16-19 Juin 2015, Genève.
- Fournier A, Eggimann P, Berger MM, Pannatier A, Decosterd L, Marchetti O, Voirol P, Que YA. *Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Introduction on the Carbapenems Prescription among Severely Burned Patients requiring ICU Admission*. Congrès SRLF, 16-18 Janvier 2013, Paris.
- Fournier A, Eggimann P, Berger MM, Pannatier A, Que YA, Voirol P. *Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés durant les années 2001 - 2011 dans un Centre suisse de référence*. Congrès GSASA - pharmaSuisse, 15-16 Novembre 2012, Baden.
- Fournier A, Eggimann P, Berger MM, Pannatier A, Voirol P, Que YA. *Evolution de l'utilisation des thérapies anti-infectieuses chez les patients hospitalisés pour brûlures durant les années 2007 - 2011 dans un Centre suisse de référence*. Congrès SSML, 15-17 Novembre 2012, Bâle.

II. ABBREVIATIONS

ABA	American Burn Association
ARC	Augmented Renal Clearance
BPA	Bureau de Prévention des Accidents
CB	Centre des Brûlés
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CL	Clairance
CMB	Concentration Minimale Bactéricide
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
C_{max}	Concentration maximale
C_{min}	Concentration minimale
C_{moy}	Concentration plasmatique moyenne
CPR	Chirurgie Plastique et Reconstructive
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DDJ	Doses Définies Journalières
EBA	European Burn Association
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ESKAPE	<i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
HPLC(-UV)	High Pressure Liquid Chromatography (with UV detection)
IL	Interleukine
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
LC/MS-MS	Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
OFAS	Office Fédéral des Assurances Sociales
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBPs	Penicillin-Binding Proteins
PCL	Pharmacologie Clinique
PD	Pharmacodynamique
PK	Pharmacocinétique
PKPOP	Pharmacocinétique de Population
SCB	Surface Corporelle Brûlée
SI	Soins Intensifs
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SMIA	Service de Médecine Intensive Adulte
StAR	Stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques
TBSA	Total Body Surface Area
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TNF	Tumor Necrosis Factor
V_D	Volume de Distribution

1. INTRODUCTION

1.1. Définition et types de brûlures

Une brûlure est une lésion de la peau ou des muqueuses provoquée par leur exposition à une chaleur intense ou par leur contact avec un agent physique ou chimique [1]. Trois mécanismes lésionnels sont responsables de la majorité des accidents par brûlure : 1) thermique, 2) électrique et 3) chimique. Les brûlures thermiques sont les brûlures les plus fréquentes en Europe et aux Etats-Unis et représentent plus de 80% des brûlures rapportées [2, 3]. On distingue parmi celles-ci les brûlures par contact (solides ou liquides), flamme ou rayonnement [3]. Les brûlures chimiques, quant à elles, peuvent être causées par plusieurs agents classés en différentes catégories (**Table 1**).

Table 1 : Classification et modes d'action des agents chimiques pouvant causer une brûlure (adapté d'après *Church et al.* [4])

Classes	Exemples	Mécanismes d'action
Agents réducteurs	Acide chlorhydrique	Liaisons aux électrons libres dans les protéines tissulaires
Agents oxydants	Hypochlorite de sodium	Oxydation lors de la mise en contact avec des protéines produisant des produits toxiques
Agents corrosifs	Phénol	Dénaturation des protéines tissulaires
Poisons protoplasmiques	Acide fluorhydrique Acide acétique	Liaisons calciques ou à d'autres ions essentiels au bon fonctionnement cellulaire
Agents vésicants	Diméthylsulfoxyde Cantharides Gaz moutarde	Ischémie avec nécrose anoxique
Agents desiccants	Acide sulfurique Acide muriatique	Déshydratation Réaction exothermique

1.2. Données épidémiologiques dans le Monde et en Suisse

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**), les brûlures sont responsables d'environ 265'000 décès par année dans le monde et constituent de ce fait un réel problème mondial en termes de santé publique. La majorité des brûlures ont lieu dans des pays à revenu faible ou moyen et près de la moitié de celles-ci surviennent en Asie du Sud-Est [5]. Grâce aux mesures préventives (en particulier sur les lieux de travail), le nombre de décès par brûlure a nettement régressé au cours des dernières décennies dans de nombreux pays à revenu élevé. Par contre, le nombre de cas reste très élevé dans les pays à revenu faible ou moyen où les accidents domestiques constituent la cause de brûlures la plus fréquente. Dans ces pays, le taux de décès d'enfants par brûlure est plus de 7 fois plus élevé que dans les pays à revenu élevé [5]. Ainsi, en 2004, près de

11 millions de personnes ont été suffisamment gravement brûlées pour avoir besoin de soins médicaux dans le monde [5].

En Suisse, le feu est à l'origine de plus de 16'000 accidents par an, dont un tiers seraient dus à des négligences et pourraient être évités [6]. Les enfants entre 0 et 16 ans courent le plus grand risque de blessures étant victimes de 6 brûlures sur 10 selon les chiffres du bureau de prévention des accidents (**BPA**, centre suisse de compétences pour la prévention des accidents) [6, 7]. Les brûlures bagatelles sont de loin les plus fréquentes. Soignées en ambulatoire, elles ne requièrent pas de mesures spécialisées particulières. Par contre, environ 1'000 patients présentant des brûlures plus étendues nécessitent chaque année une hospitalisation en Suisse. Parmi eux, environ 200 patients gravement brûlés sont réanimés en unité spécialisée chaque année dans notre pays. Selon les chiffres du CHUV, le nombre de brûlés graves est resté stable au cours de ces dernières années [8].

1.3. Organisation et répartition des centres des brûlés en Suisse

La Suisse dispose de 2 centres spécialisés pour accueillir les patients souffrant de brûlures : le premier se situe en Suisse alémanique, à l'hôpital Universitaire de Zürich et le second, en Suisse romande, au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (**CHUV**). Au total, 11 à 12 lits sont disponibles dans les 2 centres de brûlés suisses : 6 lits adultes au CHUV répartis entre les soins intensifs (**SI**) (3 à 4 lits) et le service de Chirurgie Plastique et Reconstructive (**CPR**) (ainsi que 2 à 3 lits pédiatriques) et 5 à 6 lits à Zürich (dont 3 à 4 lits de SI). Par ailleurs, le Kantonsspital de Bâle peut accueillir 1 à 2 brûlés de gravité modérée bien qu'il ne s'agisse pas d'un centre national pour brûlés à proprement parler [9].

Selon les chiffres de l'OMS [10], la Suisse se situait parmi les 10 pays les plus faiblement dotés en termes de nombre de lits pour les patients brûlés en 1993 avec 3.5 lits par million d'habitants pour une moyenne internationale de 8.7 lits par million d'habitants. Depuis lors, le nombre de lits a été réduit et on ne compte désormais plus que 2 lits par million d'habitants [9]. Ce nombre de lits place la Suisse au même rang que l'Autriche (2 lits/million) et la Finlande (2.4 lits/million). Cette situation est préoccupante pour notre pays étant donné que nous ne pouvons compter que difficilement sur les autres pays voisins pour prendre en charge les patients brûlés qui excèdent la capacité de nos 2 centres. Par ailleurs, cette situation déjà fragile peut devenir critique lorsque l'un de nos 2 centres nationaux doit fermer temporairement, ce qui s'est produit aussi bien à Zürich qu'à Lausanne ces dernières années. La fermeture de lits spécialisés a non seulement conduit à un déficit de lits particulièrement marqué dans notre pays mais également en France voisine où plusieurs centres ont dû être fermés. Ainsi, le CHUV est désormais sollicité lorsque les 2 centres spécialisés de Lyon

sont débordés. Il a dès lors été observé que le nombre d'admission au CHUV depuis l'étranger a augmenté jusqu'en 2002 [9] pour ensuite se stabiliser (rapport MSH 2015 du CHUV).

L'existence de centres spécialisés pour la prise en charge des patients avec brûlures sévères fait l'objet d'un consensus international depuis les années 1970 [11, 12]. De par le découpage géographique de la Suisse et sa multiculturalité, il était important d'attribuer à la Suisse romande un des 2 centres pour grands brûlés. En termes d'activité, le centre des brûlés (**CB**) de Lausanne est proche de celui de Zürich. La différence de chiffres officiels jusqu'en 2001 s'expliquait par le mode de présentation des statistiques lausannoises. Seuls les patients admis en SI étaient comptabilisés à Lausanne (omettant ainsi les patients admis directement dans l'unité de CPR) alors que la totalité des patients étaient inclus dans les statistiques de Zürich [8].

1.4. Spécificités du CB de Lausanne

Historiquement, le CHUV exploite son CB depuis 1982, date du déménagement dans le nouveau bâtiment hospitalier (avant cela, les patients brûlés étaient traités dans l'ancien hôpital cantonal par le Service de Dermatologie) [13]. A l'origine, le CB était une unité autonome rattachée au Service de CPR qui était dédiée exclusivement aux patients brûlés. En 1994, le centre a été transformé en une unité multifonctionnelle traitant également des patients de SI de chirurgie et, en 1996, l'unité du CB a été reconnue comme unité de SI (unité 3 du service de médecine intensive adulte (**SMIA**)) [14].

Dans le monde, la grande majorité des centres de brûlés sont des structures séparées du reste de l'hôpital, allant même jusqu'à être architecturalement totalement distinctes. Leur avantage est d'être hautement spécialisés dans la prise en charge de la brûlure [13]. Les patients y sont généralement pris en charge de leur 1^{er} jour post brûlure jusqu'au dernier jour de leur hospitalisation pour toutes les phases du processus de soins jusqu'au transfert dans un centre de réadaptation fonctionnelle, si nécessaire. Le Centre Romand des grands brûlés du CHUV se distingue complètement de ce modèle qui avait pourtant été le sien jusqu'en 1994. A cette époque, il avait déjà été constaté que le nombre de grands brûlés était en diminution dans les pays occidentaux à niveau de vie élevé et l'existence du centre était souvent méconnue ce qui avait pour conséquence que les patients n'étaient pas systématiquement transférés au CHUV. Ces conditions ne permettant pas de fidéliser l'équipe soignante et de maintenir des compétences pointues dans le domaine ultraspécialisé qui est celui des brûlés, l'avenir du centre était compromis. Cette période d'incertitude a toutefois pu être renversée grâce à un consensus Vaud-Genève permettant le maintien du CB de Lausanne [13].

L'immersion des patients gravement brûlés dans les SI de notre hôpital possède de nombreux avantages [13] :

- Fin de l'isolation des patients brûlés et intégration de l'équipe à la dynamique des SI ;
- Suivi médical intensif 24/24 h avec utilisation de toutes les techniques avancées d'assistance de la médecine intensive ;
- Collaboration médico-chirurgicale unique avec définition claire des champs de responsabilité de chaque professionnel (par exemple, le traitement chirurgical est resté sous la responsabilité de la CPR (avec une forte coordination avec les SI lors de la phase de réanimation) alors que la partie hospitalisation en CPR est sous leur entière responsabilité) ;
- Maintien et développement de la compétence infirmière jusqu'à l'expertise et mise en œuvre de la formation post-diplôme en SI dans ses locaux ;
- Fidélisation de l'équipe soignante et réduction du taux de rotation du personnel ;
- Amélioration de l'efficacité des traitements ;
- Equipe pluridisciplinaire compétente dans le domaine spécialisé des brûlés composée en particulier de physiothérapeutes et d'ergothérapeutes ;
- Soutien du service de psychiatrie de liaison, du service social et de l'aumônerie ;
- Efficacité économique, les lits réservés aux patients brûlés étant utilisés pour d'autres pathologies en l'absence de brûlés graves.

Pour des raisons historiques, l'unité 3 du SMIA (anciennement appelée « SI de chirurgie brûlés »), a gardé le nom de « centre des brûlés ». Cependant, d'un point de vue formel, ce terme désigne, en réalité, aujourd'hui, l'ensemble des sites CHUV qui soignent les patients brûlés (depuis les urgences jusqu'à leur sortie de l'étage de CPR ou de la chirurgie pédiatrique, ainsi que leur suivi en ambulatoire [13]). Depuis 2015, le CB du CHUV est certifié par l'European Burn Association (**EBA**).

1.5. Impact économique des brûlures

Dans la phase initiale, un grand brûlé (soit 20-40% de **TBSA** (total body surface area)) coûte environ CHF 6000.- par jour. Pour ce qui est d'un brûlé de plus de 50% de TBSA, il faut compter plus de CHF 150'000.- de traitement si l'on tient également compte de la phase de réhabilitation [9]. Cependant, les accidents par brûlure sont un problème de santé publique majeur et fournir à la population ce type de traitement est une nécessité qui doit être analysée en termes de service. Un financement fédéral (à l'instar de la transplantation d'organes) pourrait permettre non seulement un

meilleur contrôle des dépenses mais également une répartition plus équitable de la charge économique [9].

1.6. Evaluation de la brûlure

La gravité de la brûlure dépend de :

- La surface corporelle brûlée (**SCB** ou TBSA en anglais pour « Total Body Surface Area ») ;
- La proportion de brûlure profonde ;
- La présence ou non d'un syndrome d'inhalation ;
- L'atteinte de zones fonctionnelles (visage, mains, pieds et organes génitaux).

A cela peuvent également s'ajouter les facteurs aggravants suivants :

- L'âge physiologique du patient (les âges extrêmes étant particulièrement à risque (≤ 4 ans et ≥ 60 ans)) ;
- La présence d'un traumatisme associé ;
- Les comorbidités du patient ;
- La présence d'une brûlure électrique.

Chez un adulte, l'étendue de la brûlure s'évalue habituellement à l'aide de « la règle des 9 » de Wallace [15] (**Figure 1**). La surface brûlée s'exprime en pourcentage et il est commode de considérer que la surface de la paume de la main représente 1% de TBSA.

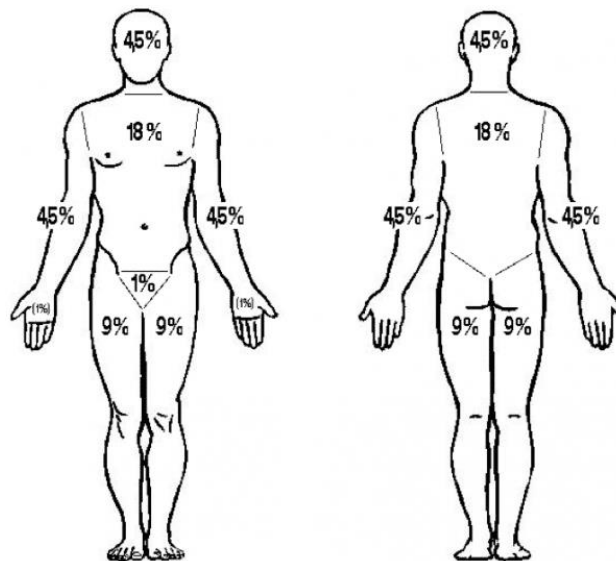


Figure 1 : « Règle des 9 » de Wallace

En ce qui concerne la profondeur de la brûlure, 3 à 4 degrés peuvent être distingués :

- **1^{er} degré** : il s'agit d'une brûlure superficielle qui implique les kératinocytes. L'**épiderme** est rouge, douloureux et l'exemple typique de brûlure du 1^{er} degré est le coup de soleil. Ce type de brûlure guérit habituellement en 4 à 15 jours.
- **2^{ème} degré** : il se divise en 2^{ème} degré *superficiel* et *profond* et implique le **derme** (fibroblastes). Ce type de brûlure est douloureux et des phlyctènes sont présentes. L'élasticité de la peau est normale à diminuée et un érythème est visible.
 - Le 2^{ème} degré *superficiel* peut être traité à l'aide de bandages (guérison en 4 à 15 jours de manière générale, idem 1^{er} degré superficiel. Si l'évolution n'est pas bonne au bout de 15 jours, il s'agit en réalité d'une brûlure plus profonde qui nécessitera une chirurgie).
 - Le 2^{ème} degré *profond* nécessite, quant à lui, une chirurgie de manière systématique.
- **3^{ème} degré** : l'**hypoderme** (adipocytes) est atteint en cas de brûlure du 3^{ème} degré. La peau est blanche, cartonnée et insensible. Le traitement de ce type de brûlure repose sur la chirurgie.
- « **4^{ème} degré** » : parfois utilisé pour définir la carbonisation.

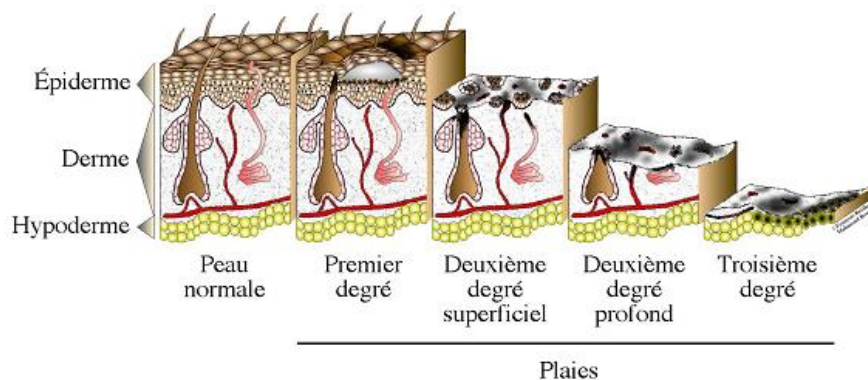


Figure 2 : Les différents types de brûlures en fonction de leur profondeur [16]

1.7. Critères d'admission au CB du CHUV

Les critères retenus pour une admission au CB du CHUV sont les suivants :

- Brûlures > 10% TBSA de 2^{ème} degré et/ou $\geq$ 5% TBSA de 3^{ème} degré ;
- Brûlure profonde d'une zone « à risque » (face, yeux, mains, pieds et périnée) ;
- Brûlures associées à un traumatisme ;
- Brûlures électriques de haut voltage (> 10'000 V) ;
- Présence d'un syndrome d'inhalation.

Ces critères d'admission sont précis et basés sur ceux de l'American Burn Association (ABA) [17] :



Courtesy of the

American Burn Association

Advanced Burn Life Support (ABLS)

Learn more about the ABA and ABLS at www.ameriburn.org

Burn Center Referral Criteria

A burn center may treat adults, children, or both.

Burn injuries that should be referred to a burn center include:

1. Partial thickness burns greater than 10% total body surface area (TBSA).
2. Burns that involve the face, hands, feet, genitalia, perineum, or major joints.
3. Third degree burns in any age group.
4. Electrical burns, including lightning injury.
5. Chemical burns.
6. Inhalation injury.
7. Burn injury in patients with preexisting medical disorders that could complicate management, prolong recovery, or affect mortality.
8. Any patient with burns and concomitant trauma (such as fractures) in which the burn injury poses the greatest risk of morbidity or mortality. In such cases, if the trauma poses the greater immediate risk, the patient may be initially stabilized in a trauma center before being transferred to a burn unit. Physician judgment will be necessary in such situations and should be in concert with the regional medical control plan and triage protocols.
9. Burned children in hospitals without qualified personnel or equipment for the care of children.
10. Burn injury in patients who will require special social, emotional, or rehabilitative intervention.

Excerpted from Guidelines for the Operation of Burn Centers (pp. 79-86), Resources for Optimal Care of the Injured Patient 2006, Committee on Trauma, American College of Surgeons

Severity Determination

First Degree (Partial Thickness)

Superficial, red, sometimes painful.

Second Degree (Partial Thickness)

Skin may be red, blistered, swollen. Very painful.

Third Degree (Full Thickness)

Whitish, charred or translucent, no pin prick sensation in burned area.

Percentage Total Body Surface Area (TBSA)

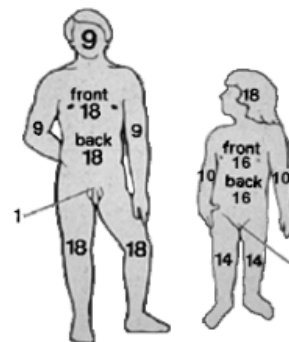


Figure 3 : Critères d'admission en centre des brûlés selon l'ABA

En l'absence de soins spécialisés, les patients brûlés auront une mortalité plus élevée et ceux qui survivront auront une cicatrisation pathologique et une récupération fonctionnelle de moindre qualité [9]. Sur le plan médico-économique, le traitement d'un patient brûlé en centre spécialisé est plus efficace (« cost effectiveness élevé ») et le séjour hospitalier plus court [18].

Les patients souffrant de brûlures modérées peuvent toutefois être traités dans des hôpitaux non spécialisés et les patients souffrant de brûlures légères (cas le plus fréquent) peuvent même être traités en ambulatoire. Par contre, certains patients non-brûlés seront hospitalisés au CB parce qu'ils souffrent d'affections cutanées dites « assimilables » aux brûlures. Ces affections sont les fasciites

fasciites nécrosantes, des affections dermatologiques telles que le syndrome de Lyell (« toxic epidermal necrolysis ») et autres dermatoses étendues [19, 20]. La **Table 2**, ci-dessous, classifie la gravité de la brûlure en fonction du TBSA et des autres facteurs aggravants déjà énoncés plus haut.

Table 2 : Gravité de la brûlure [3]

Petit brûlé	Grand brûlé	Brûlé grave	Brûlé massif
< 20% TBSA adulte	20-40% TBSA	41-60% TBSA	> 60% TBSA
Pas d'inhalation	Syndrome d'inhalation	Syndrome d'inhalation	Syndrome d'inhalation
	Age > 50 ans	Age > 50 ans	Age > 60 ans
		Polytraumatisme	Polytraumatisme

1.8. Traitement de la brûlure

La prise en charge des patients brûlés est très spécialisée et leur traitement prolongé. Les patients séjournent en moyenne 1 à 1.5 jours par pourcentage de TBSA profond en unité spécialisée et sont ensuite transférés en unité de CPR dans le cas du CHUV. Quatre grandes phases de traitement peuvent être définies :

- 1. Une phase initiale d'évaluation et de réanimation** qui dure 24 à 72 heures et qui vise à maintenir/rétablir l'homéostasie des organes et systèmes [21]. Les techniques de réanimation ont été affinées et visent maintenant à éviter aussi bien les effets de la sur-réanimation que ceux, dévastateurs, de la sous-réanimation [22]. Ainsi, des escarrotomies pourront être requises pour préserver la perfusion des extrémités en cas de brûlures circulaires et les patients souffrant de brûlures au niveau du tronc seront fréquemment ventilés mécaniquement.
- 2. Une phase de stabilisation cardio-respiratoire** pendant laquelle les chirurgiens débrident et ferment provisoirement les plaies à l'aide de pansements conventionnels et biologiques complexes lors d'interventions multiples sous anesthésie/sédation. Cette phase dure entre 10 et 21 jours et requiert des hydrothérapies (douches) et des pansements répétés.
- 3. Une phase de stabilisation** pendant laquelle le patient bénéficie toujours d'une réanimation intensive et pendant laquelle les chirurgiens procèdent à la fermeture définitive des plaies par des greffes cutanées permanentes. Elle s'étend de la 2^{ème} à la 10^{ème} semaine (parfois même plus longtemps pour les très grands brûlés). Il faut assurer une nutrition artificielle prolongée et de la physiothérapie intensive dans un cadre de SI lourds [23]. Le risque de complications infectieuses est très élevé en raison de la perte de la barrière cutanée et de la dépression du système immunitaire.

4. **La phase de réhabilitation, de reconstruction et de réintégration** qui commence le 1^{er} jour de l'hospitalisation et qui peut durer 2 à 3 ans.

1.9. La cicatrisation des brûlures

Comme pour les autres types de plaies, la guérison suite à une brûlure est un processus dynamique qui met en jeu différentes phases qui se succèdent en se recoupant [24, 25] (**Table 3** et **Figure 4**).

1. **Phase inflammatoire** : La vasodilatation localisée et l'extravasation liquidienne conduisent les neutrophiles et les monocytes sur le site de la brûlure. Une réponse immunitaire est alors initiée et celle-ci est soutenue par le recrutement des macrophages par les cytokines [26]. Cette phase sert à prévenir les infections, à dégrader les tissus nécrotiques et à activer les signaux requis pour la guérison de la plaie [27].
2. **Phase de prolifération** : Cette phase suit et s'entrecoupe avec celle de la réponse inflammatoire. Elle se caractérise par l'activation des kératinocytes et des fibroblastes par les cytokines et les facteurs de croissance [28]. Les kératinocytes migrent au-dessus de la plaie pour aider à la refermer et à restaurer le réseau vasculaire, étape essentielle du processus de guérison de la plaie [29]. C'est ce réseau de communication entre cellules stromales, endothéliales et immunitaires qui déterminera le cours de la guérison.
3. **Phase de remodelage** : Cette phase fait juxtaposition avec celle de la prolifération et constitue la dernière étape du processus de guérison [30]. Durant cette phase la plaie mature : du collagène et de l'élastine sont déposés et reformés en continu car les fibroblastes deviennent des myofibroblastes [26, 31]. De par leur phénotype contractile, les myofibroblastes sont impliqués dans la contracture de la plaie [32]. Ainsi, la conversion des fibroblastes en myofibroblastes contrôle une balance délicate entre la contraction et la ré-épithélisation qui déterminera la flexibilité de la plaie une fois guérie [33].

Table 3 : Les différentes phases de la cicatrisation des brûlures et leurs principaux acteurs (adapté d'après Rowan et al [25])

Phases	Caractéristiques	Agents clés
Inflammatoire	Vasodilatation Extravasation liquidienne Œdème	Neutrophiles
		Monocytes
		Macrophages
Proliférative	Fermeture de la plaie Revascularisation	Kératinocytes
		Fibroblastes
De remodelage	Maturation de la plaie	Collagène
	Cicatrisation	Elastine Fibroblastes / myofibroblastes

Ainsi, lors des premières semaines, les brûlures seront recouvertes de **bandages** alors que par la suite, une fois que les plaies seront fermées (fermetures secondaires ou à l'aide de greffes), le patient brûlé portera des **vêtements compressifs**.

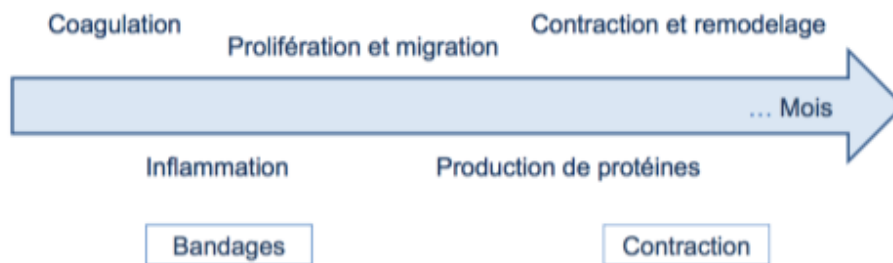


Figure 4 : Modifications physiologiques d'une brûlure au cours du temps

L'application d'une pression locale sur les cicatrices s'utilise comme thérapie depuis les années 1970 et repose sur différents travaux [34-36]. Toutefois, une méta-analyse récente n'a pas mis en évidence d'effets positifs de ce type de vêtements de compression (absence de différence entre les scores globaux de cicatrices mais amélioration en ce qui concerne l'épaisseur de la cicatrice, bien que cette différence soit petite et cliniquement non significative) [37].

La pression optimale devrait se situer entre 15-40 mmHg et devrait être appliquée sur une durée d'au moins 23 heures par jour dès la fermeture de la plaie pendant une période de 6 mois au minimum (la période pendant laquelle la cicatrice est en pleine phase de remodelage). Ces recommandations sont bien sûr à adapter chez chaque patient pour des raisons d'efficacité et de confort [38-40]. Toutefois, la thérapie compressive est souvent limitée par la possibilité ou non de faire que le bandage compressif soit adapté à la zone lésée ainsi que par l'adhésion du patient à ce traitement. Les effets indésirables souvent rapportés étant la macération, la présence d'un eczéma et l'odeur désagréable qui émane du vêtement compressif.

1.10. Risque infectieux

Grâce aux progrès de la réanimation, les patients brûlés ne meurent en principe plus, à l'heure actuelle, du choc initial induit par la brûlure mais souffrent en revanche fréquemment d'infections multiples (prévalence de 68.7% selon les chiffres d'une étude européenne multicentrique récente [41]). Ces dernières sont souvent causées par des bactéries multi-résistantes et surviennent parfois des semaines, voire des mois plus tard [42-44]. Par ailleurs, en plus de représenter la principale cause de mortalité au sein de cette population, les infections sont responsables d'une importante morbidité, pouvant se traduire par des prises de greffes compromises, une plus longue durée de

séjour, des douleurs chroniques importantes, un retard dans la rééducation ou par des atteintes esthétiques majeures.

La chirurgie précoce combinée à une antibiothérapie topique et/ou systémique a augmenté de manière considérable la survie des patients brûlés atteints de sepsis mais ces avancées ont malheureusement été freinées par le développement rapide de bactéries multi-résistantes [45, 46]. Ces infections sont favorisées par le fait que les patients brûlés sont particulièrement vulnérables [47, 48]. En effet, la brûlure détruit non seulement la barrière passive isolant le compartiment intérieur des agressions externes mais offre également aux micro-organismes un environnement nutritionnel favorable à leur croissance tout en induisant une immunosuppression majeure. Aussi longtemps que la plaie n'est pas cicatrisée, un risque infectieux important persistera.

A cela s'ajoute le fait que :

- Une surface brûlée importante ne peut être traitée que par étapes, prolongeant du même coup le risque infectieux ;
- Les accès vasculaires nécessaires à la réanimation sont généralement compromis, puisque fréquemment situés en territoire lésé, brûlé ou surinfecté ;
- Les infections sont souvent récidivantes, parfois chroniques et surviennent fréquemment en association avec d'autres défaillances d'organes (rein, cœur et foie, par exemple) ;
- Les séjours prolongés en réanimation en lien avec les multiples interventions chirurgicales nécessaires augmentent considérablement le risque d'infections nosocomiales dues à des germes multi-résistants, pour lesquels seul un nombre limité d'antibiotiques est à disposition.

1.11. Diagnostic de l'infection chez le patient brûlé

Le diagnostic d'infection dans un contexte aussi pro-inflammatoire que celui du grand brûlé, est difficile. Ainsi, les critères utilisés pour définir une infection chez les patients brûlés sont basés sur ceux validés pour les patients des SI et modifiés pour tenir compte des particularités propres à ces patients [49] :

- Comme les patients sévèrement brûlés sont dans un état de stimulation inflammatoire systémique chronique, les critères de **SIRS** (systemic inflammatory response syndrome) ont une faible valeur discriminante dans cette population. Dès lors, l'emploi en routine de ce terme ne devrait pas être employé dans la population brûlée.
- Un **sepsis** caractérise un changement d'état du patient et résulte de la présence d'une infection due à un germe identifié. Les critères de sepsis ont été revus afin de répondre aux

spécificités des patients brûlés. La définition est âge-dépendante et une adaptation est donc nécessaire pour les enfants. Au moins 3 des critères suivants doivent être présents :

- Température corporelle $> 39^{\circ}\text{C}$ ou $< 36.5^{\circ}\text{C}$;
 - Tachycardie progressive (adultes > 110 battements par minute ; enfants > 2 SD au-delà des normes spécifiques liées à l'âge) ;
 - Tachypnée progressive (adultes > 25 respirations par minute sans ventilation ; enfants > 2 SD au-delà des normes spécifiques liées à l'âge) ;
 - Thrombocytopénie (ne s'applique pas avant 3 jours post réanimation liquidienne) (adultes : $< 100'000$ plaquettes / μL ; enfants > 2 SD au-delà des normes spécifiques liées à l'âge) ;
 - Hyperglycémie (glucose plasmatique non traité > 200 mg/dL, résistance à l'insuline) ;
 - Incapacité à maintenir une nutrition entérale > 24 heures (distension abdominale, intolérance à la nutrition entérale, diarrhées non contrôlées) (proposition issue des spécialistes de la prise en charge des brûlures [49]).
- Le terme **sepsis sévère** ne devrait pas être utilisé dans la population brûlée (proposition issue des spécialistes de la prise en charge des brûlures [49]). Les patients brûlés expriment de manière chronique des signes de SIRS et une fois qu'un sepsis est installé, il n'y a que rarement un état intermédiaire avant l'annonce d'un choc. Par ailleurs, il n'y a pas de différence cliniquement significative entre sepsis et sepsis sévère chez les patients brûlés [49].
 - **Choc septique** : il s'agit d'un sepsis associé à des paramètres hémodynamiques de choc.
 - **Syndrome d'inhalation** : dommages liés aux produits de combustion qui touchent la zone en dessous de la glotte. Différents types de syndrome d'inhalation existent [50].
 - **Syndrome de dysfonction multi-organique** : ne pas rechercher de dysfonction organique avant que la période de réanimation initiale ne soit passée (environ 3 jours post brûlure) (proposition issue des spécialistes de la prise en charge des brûlures [49]). En effet, plusieurs aspects propres à la brûlure rendent certains critères de dysfonction organique peu fiables et cela, surtout lors de la période initiale de la réanimation liquidienne.
 - Le diagnostic de **pneumonie** chez le patient brûlé demande que 2 des critères suivants soient présents : 1) radiographie du thorax compatible avec le diagnostic, 2) sepsis, 3) changement récent dans l'aspect des expectorations ou expectorations purulentes.
 - Pour poser un diagnostic de **bactériémie**, un des 2 critères suivants doit être présent : 1) un germe doit être retrouvé, 2) le patient a un contaminant cutané issu de 2 ou plusieurs cultures prélevées à des occasions différentes ainsi que des signes cliniques de sepsis.

- **Infections liées aux cathéters** : tout cathéter veineux central doit être considéré comme source d'infection possible lorsque ce dernier est en place depuis 48 heures avant le début d'une infection (même si ce cathéter en question a été retiré entre temps).
- **Infection de cathéter veineux central** : bactériémie ou infection fongique présente chez un patient porteur d'un cathéter intravasculaire. La croissance microbienne doit être présente sur au moins une culture sanguine prélevée d'une veine ou d'une artère distincte du site du cathéter.
- **Infection de peau brûlée**
 - *Colonisation de plaie* : $< 10^5$ bactéries / gramme de tissu ;
 - *Infection de plaie* : $> 10^5$ bactéries / gramme de tissu ;
 - *Infection invasive* : présence d'un pathogène sur une peau brûlée à une concentration suffisante (associé à une brûlure suffisamment profonde et étendue chez un patient âgé) pour causer une séparation suppurative de l'escarre, une perte de greffes, une invasion du tissu sous-jacent non-brûlé ou, une réponse systémique liée à un sepsis.
- Le diagnostic d'**infection urinaire** repose sur la présence d'un des critères suivants : fièvre, besoin impérieux d'uriner, fréquence augmentée des mictions, dysurie et culture urinaire $\geq 10^5$ cfu/mL avec pas plus de 2 espèces différentes de micro-organismes. Les infections urinaires ne sont pas un pourvoyeur fréquent de sepsis chez la population brûlée [51]. Ces dernières doivent toutefois être envisagées en cas de fièvre élevée et de signes systémiques de sepsis.

1.12. Types d'infections et germes incriminés

Les principales infections retrouvées chez les patients brûlés sont les infections cutanées, les infections respiratoires et celles liées aux cathéters. Ensemble, elles représentent plus de 80% des infections présentes chez les patients brûlés [4, 52-54]. En effet, selon les données issues d'une récente étude Nord-Américaine prospective et multicentrique (6 centres majeurs pour patients brûlés) incluant 573 patients brûlés [52], 70% d'infections cutanées et 32% de pneumonies ont été retrouvées. En ce qui concerne les infections liées aux cathéters, elles affectent environ 20% de la population brûlée [54, 55].

Les germes causant les infections chez les patients brûlés dépendent du site de l'infection mais selon nos données [55] et celles de la littérature [4, 52-54], les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés sont : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp. Ces germes sont regroupés sous le terme d'**ESKAPE** pathogènes [56-58]. La **Table 4**, ci-dessous, résume les principaux micro-organismes responsables des infections cutanées chez le patient brûlé [4].

Table 4 : Micro-organismes responsables des infections cutanées invasives chez le patient brûlé (adapté d'après Church et al. [4])

Groupes	Espèces
Micro-organismes à Gram-positifs	<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> Coagulase-negative staphylococci <i>Enterococcus</i> spp. Vancomycin-resistant enterococci
Micro-organismes à Gram-négatifs	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Champignons	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. <i>Fusarium</i> spp. <i>Alternaria</i> spp. <i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucor</i> spp.
Virus	Herpes simplex virus Cytomegalovirus Varicella-zoster virus

Parfois, en plus de causer des infections, les agents pathogènes peuvent également causer des épidémies. Les études qui se sont intéressées à la problématique des épidémies au sein des CB ont mis en évidence qu'elles étaient souvent causées par *Acinetobacter baumannii*, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (**MRSA**) et *Pseudomonas aeruginosa* et que les mêmes modes de transmission étaient souvent incriminés (**Table 5**) [59].

Table 5 : Micro-organismes responsables d'épidémies dans les centres de brûlés (adapté d'après Weber et al. [59])

Micro-organismes	Modes de transmission et réservoirs						Références
	Contamination des mains	Hydrothérapies et équipements associés	Autres équipements patient et surfaces	Contamination par le personnel médical	Non-respect des techniques de précaution	« Staffing patterns »	
<i>E. cloacae</i>	X	X				X	Mayall et al. [60]
MRSA ^a	X	X		X			Crossley et al. [61] ^p
<i>P. aeruginosa</i> ^a			Matelas				Fujita et al. [62]
MRSA ^a	X			X		X	Locksley et al. [63]
MRSA ^a	X	X		X			Arnou et al. [64]
MRSA ^a	X	X	X				Rutala et al. [65]
MRSA ^a	X						Boyce et al. [66] ^c
<i>A. calcoaceticus</i>	X	X	Matelas ^d et autres				Sherertz et al. [67]
<i>P. aeruginosa</i> ^a		X ^e					Tredget et al. [68]
<i>A. anitratus</i> ^a			Matelas				Habib et al. [69]
<i>P. aeruginosa</i>							
<i>P. aeruginosa</i>		X			X		Kolmos et al. [70]
<i>P. aeruginosa</i> ^a		X			X		Richard et al. [71]
MRSA ^a	X		Surfaces				Sheridan et al. [72]
<i>A. xylosoxidans</i>		X					Vu-Thien et al. [73]
<i>A. baumannii</i> ^a		X					Wisplinghoff et al. [74]
<i>A. baumannii</i> ^a	X	X	X		X		Simor et al. [75] ^p

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- ^a Souches résistantes à différents antibiotiques
^b Unité fermée pour nettoyage et décontamination
^c Unité fermée de manière permanente
^d Réservoir majeur identifié
^e Interruption de l'hydrothérapie

1.13. Spécificité du traitement anti-infectieux chez le grand brûlé

Une fois diagnostiquée, une infection sévère doit être traitée au plus vite. La notion de « time to adequate antibiotic therapy », largement reconnue dans le contexte de sepsis et de choc septique en général [76], est également vraie pour les patients brûlés [77]. En effet, un retard dans la prise en charge adéquate d'un sepsis ou d'un choc septique induit une augmentation de la mortalité hospitalière [47, 48, 78-84]. Dans ce contexte, non seulement le choix des molécules anti-infectieuses est crucial, mais également leur posologie, tant il est vrai qu'une molécule sous-dosée pourrait ne pas s'avérer efficace.

Pratiquement, dans l'attente des résultats microbiologiques (identification du germe, obtention de l'antibiogramme et de la concentration minimal inhibitrice (**CMI**)), une antibiothérapie empirique à large spectre est souvent initiée afin de garantir au plus vite une efficacité maximale. Le choix de l'antibiotique est guidé par les caractéristiques du patient, la durée de son hospitalisation ainsi que les caractéristiques écologiques et épidémiologiques de l'unité, pour ne citer que les raisons principales [77]. S'il existe beaucoup de recommandations concernant le choix de la molécule, il en existe peu au sujet de la posologie à prescrire, et cela, en particulier chez le patient brûlé [85-87]. A ce manque de recommandations s'ajoute une complexité supplémentaire : les patients brûlés présentent des modifications extrêmes de leurs paramètres pharmacocinétiques (**PK**) qui, de surcroît, varient fortement en fonction des différentes phases de la réanimation.

Classiquement, celles-ci sont décrites comme suit :

- Une première phase a lieu dans les 0-48 heures post-brûlure : il s'agit de la « **phase aiguë** ». Au cours de cette phase, le choc initial induit par la brûlure va altérer aussi bien les fonctions rénales et hépatiques que cardiaques [88, 89]. L'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne une perte de liquide riche en protéines ainsi que le relargage dans la circulation sanguine de différentes substances vasoactives [90]. De nombreux petits vaisseaux sont directement occlus suite à la brûlure alors que d'autres thrombosent plus tardivement et donnent lieu à une déshydratation tissulaire. Suite à ces changements micro-vasculaires, les brûlures tendent à s'aggraver lors de cette phase : on note une activation marquée des leucocytes et des plaquettes ainsi que le développement d'un œdème interstitiel au sein des organes distants [91]. L'hypovolémie immédiate résultante conduit à une baisse du débit cardiaque ainsi qu'à une hypoperfusion rénale avec diminution du débit sanguin rénal et chute du débit de filtration glomérulaire (**DFG**) [92, 93].

- Par la suite, un « **état hyper-métabolique** » proportionnel à la gravité des brûlures va s'instaurer [94, 95]. Cet état peut débuter dès 48 heures post-brûlure (typiquement dans les 5 jours qui suivent la brûlure) et durer jusqu'à 9-12 mois, soit bien longtemps après la fermeture des plaies [95-98]. Cette réponse hyper-métabolique se caractérise par une réponse circulatoire hyperdynamique associée à [96, 99-102] :
 - Un catabolisme protéique et lipidique massif ;
 - Une perte de protéines corporelles totales ;
 - Une dégradation musculaire ;
 - Une résistance périphérique à l'insuline ;
 - Une augmentation des dépenses énergétiques ;
 - Une augmentation de la température corporelle ;
 - Un risque infectieux ;
 - Une stimulation de la synthèse des protéines de la phase aiguë qui se trouvent dans le foie et la muqueuse intestinale.

Bien que ces manifestations aient lieu chez tous les patients des SI suite à un traumatisme ou à une chirurgie, la sévérité, la durée et l'ampleur de ces manifestations sont particulièrement importantes chez les patients brûlés [100]. Ainsi, un diagnostic et une prise en charge précoce de ces importants changements métaboliques permettent d'améliorer le devenir clinique des patients brûlés [100, 101, 103, 104].

La cause de cette réponse complexe est, à l'heure actuelle, toujours mal comprise. Les interleukines (**IL**) 1 et 6, les facteurs d'activation plaquettaires, les facteurs de nécrose tumorale (**TNF**), les endotoxines, les complexes d'adhérence aux neutrophiles, les radicaux libres, l'acide nitrique et les molécules impliquées dans les cascades de la coagulation et du complément ont tous été cités comme éléments régulateurs de cette réponse complexe présente chez le patient brûlé [105]. Une fois ces cascades initiées, il apparaît que leurs médiateurs et leurs produits de dégradation stimulent cet état métabolique persistant et majoré [106].

Lors de cette 2^{ème} phase, les clairances (**CL**) des médicaments sont typiquement augmentées (le débit cardiaque est majoré tout comme la perfusion rénale et hépatique) et leurs demi-vies réduites (particulièrement à cause de l'augmentation du volume de distribution (**V_D**)) [107]. Par conséquent, il n'est pas rare d'observer, lors de cette phase, des concentrations médicamenteuses sériques et/ou tissulaires abaissées à l'origine d'échecs thérapeutiques et/ou de l'émergence de souches bactériennes résistantes au sein de cette population si particulière [77].

Les modifications PK des antibiotiques observées chez les patients des SI ont été largement décrites [108-111]. Les modifications du V_D et de la clairance des médicaments pourront avoir comme conséquence un sous-dosage médicamenteux ou, des expositions toxiques, lorsque des posologies usuelles seront utilisées dans cette population [112]. Ces modifications PK vont être liées à la molécule utilisée ainsi qu'à différents facteurs qui vont dépendre de l'état de santé du patient.

L'hydrophilie et la lipophilie de l'antibiotique sont des facteurs qui vont influencer son V_D et sa clairance (**Figure 5**). Les principaux antibiotiques hydrophiles sont les bêta-lactamines, les aminoglycosides, les glycopeptides, le linézolide et la colistine alors que les fluoroquinolones, les macrolides, les lincosamides et la tigecycline sont regroupés au sein de la classe des antibiotiques lipophiles [113].

	Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
PK générale	- V_D faible - Clairance rénale prédominante - Pénétration intracellulaire faible	- V_D important - Clairance hépatique prédominante - Bonne pénétration intracellulaire
PK altérée (patients des SI)	- $\uparrow V_D$ - CL $\uparrow$ ou $\downarrow$ selon la fonction rénale	- V_D majoritairement inchangé - CL $\uparrow$ ou $\downarrow$ selon la fonction hépatique
Exemples	- Bêta-lactames - Aminoglycosides - Glycopeptides - Linézolide - Colistine	- Fluoroquinolones - Macrolides - Lincosamides - Tigecycline

Figure 5 : Effets de l'hydrophilie et de la lipophilie des antibiotiques sur les caractéristiques PK des patients de médecine générale et des SI (reproduit de *Roberts et al.* [113])

Les antibiotiques hydrophiles pourront présenter une augmentation de leur V_D suite à une réanimation liquidienne, à des fuites capillaires ou à la perte d'un 3^{ème} secteur liquidien, le V_D se rapprochant alors du volume du liquide extracellulaire [112, 113]. En revanche, les médicaments lipophiles ayant déjà un important V_D de par leur affinité pour les tissus adipeux, les modifications liées à un 3^{ème} compartiment ne causeront pas d'augmentation significative de leur V_D [113].

Par ailleurs, la clairance des médicaments dépend notamment des fonctions organiques du patient, des mécanismes de clairance du médicament et des interventions extracorporelles qui pourraient être réalisées sur le patient. Dès lors, une hypoperfusion rénale, une insuffisance rénale aiguë (**IRA**) et une atteinte des organes cibles (reins et foie) diminuera la clairance des antibiotiques. A l’opposé, l’augmentation de la clairance rénale, qui est fréquemment rapportée chez les patients des SI, conduira à des concentrations infra-thérapeutiques en antibiotiques [114, 115]. Finalement, l’influence de la dialyse ou de l’oxygénation par membrane extracorporelle (**ECMO**) sur la PK des antibiotiques sera multifactorielle, complexe et variable [116-119]. Les principaux facteurs pouvant altérer la PK des antibiotiques chez la population des SI (patients brûlés y compris) sont résumés dans la **Table 6**.

Table 6 : Principaux facteurs associés à l’altération de la PK des antibiotiques chez les patients des SI (adapté d’après *Wong et al.* [112])

↑ V _D	↓ CL	↑ CL	Modifications variables pour V _D et/ou CL
Hypoalbuminémie (conduisant à une ↑ de la fraction libre du médicament)	Hypoperfusion rénale	Augmentation de la CL rénale	Interventions extra-corporelles (thérapies rénales substitutives ou ECMO)
Fuites capillaires	IRA		
Réanimation liquidienne	Dysfonction rénale et/ou hépatique		
Perte du 3 ^{ème} compartiment			

1.14. Mortalité du patient brûlé

Selon la littérature, la mortalité globale associée à une brûlure sévère est comprise entre 3 et 55% suivant l’étendue de la surface atteinte, sa profondeur et la présence ou non d’un syndrome d’inhalation [120, 121]. Toutefois, parmi les patients hospitalisés pour brûlures sévères dans un centre spécialisé, le taux de survie dépasse les 95% [122-126]. Ce chiffre est en accord avec nos données locales (survie de 93.3% sur les années 2001-2012) [55].

On observe cependant que ce taux de survie n’est pas homogène entre les âges. En effet, les enfants très jeunes et les patients très âgés sont non seulement plus à risque de se brûler mais présentent également un moins bon pronostic clinique que les patients des autres tranches d’âge [127-132]. Différentes études se sont intéressées aux variables associées à une augmentation de la mortalité chez la population brûlée ; la moitié des décès précoces (dans les 10 premiers jours) suite à une brûlure seraient dus à des erreurs de réanimation [120, 133-135].

Le pronostic vital à l'admission des patients brûlés est estimé au moyen du « score de Ryan » [122]. Celui-ci se base sur une étude rétrospective incluant 1665 patients admis pour brûlures dans 2 centres américains (TBSA moyen $14 \pm 20\%$ et âge moyen 21 ± 20 ans) et permet d'identifier 3 facteurs de risque majeurs de décès après des analyses de type régression multiple :

- Age > 60 ans ;
- TBSA > 40% ;
- Présence d'un syndrome d'inhalation.

Le « score de Ryan » permet de prédire rapidement la mortalité d'un patient brûlé : 0,3, 3, 33 ou 90% de mortalité en fonction de la présence de 0, 1, 2 ou 3 de ces facteurs de risque [122].

1.15. Suivi thérapeutique du médicament

1.15.1. Généralités

Le suivi thérapeutique d'un médicament (**TDM** en anglais pour « therapeutic drug monitoring ») consiste à mesurer sa concentration plasmatique, à l'état d'équilibre, afin de s'assurer que cette dernière se situe au sein d'un intervalle thérapeutique préalablement défini [136]. Ainsi, une fois la concentration plasmatique du médicament mesurée, il permet d'interpréter le résultat en vue d'adapter et d'individualiser, si besoin, sa posologie. Le TDM a été introduit dans la pratique clinique depuis plusieurs décennies avec comme but principal initial d'éviter la toxicité des médicaments connus pour avoir une marge thérapeutique étroite [112, 136-138]. Ainsi, des dosages de lithium étaient déjà réalisés dans les années 1950 chez les patients maniacodépressifs, ce médicament présentant des concentrations toxiques proches des taux thérapeutiques [136, 139]. Toutefois, ce n'est que dans les années 1970 que le terme « TDM » est apparu dans la littérature, lorsque l'utilité de cette pratique dans la prise en charge médicale a réellement été comprise [140].

Grâce au développement de nouvelles techniques de détection par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (**LC/MS-MS**), le nombre de médicaments pouvant être dosés s'est considérablement accru ces dernières années. Dès lors, un médicament peut désormais être dosé non plus uniquement pour permettre d'exclure une toxicité mais également afin d'améliorer son efficacité [81, 112, 141-143]. Selon la littérature, des valeurs de référence sont maintenant disponibles pour plus de 1'000 médicaments [144]. Par ailleurs, la détermination des taux sanguins ne se limite plus au milieu hospitalier mais peut également être réalisée par les laboratoires privés ou les cabinets médicaux [145]. Avant de

pouvoir réaliser un TDM, le médicament se doit toutefois de posséder certaines caractéristiques précises (**Table 7**).

Table 7 : Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de TDM (adapté d'après *Widmer et al.* [146])

Caractéristiques	
Analytiques	
	• Disponibilité d'une méthode de dosage appropriée à un coût supportable
Pharmacocinétiques	
	• Connaissances PK adéquates sur le médicament (incluant la sous-population considérée) • Forte variabilité interindividuelle de la disposition du médicament dans l'organisme • Paramètres PK individuels peu prévisibles (variabilité intrinsèque ou facteurs confondants) • Faible variabilité intra-individuelle de la disposition du médicament
Pharmacodynamiques	
	• Connaissances PD adéquates sur le médicament • Effet pharmacologique relié de manière consistante à la concentration sanguine • Effet pharmacologique reproductible sur une période de temps étendue • Marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire faible différence entre concentrations efficaces et toxiques) • Effets réversibles en cas d'adaptation posologique
Cliniques	
	• Absence de marqueurs facilement mesurables pour le suivi (comme l'INR, par exemple, marqueur adéquat pour l'anticoagulation orale) • Intervalle thérapeutique établi et validé en clinique (concentrations cibles) • Démonstration d'un meilleur suivi basé sur le TDM plutôt que sur le seul jugement clinique • Durée de thérapie suffisante pour que les patients puissent bénéficier d'un programme de TDM

1.15.2. Le TDM au CHUV

La pratique du TDM a beaucoup évolué au sein de notre institution lors de cette dernière décennie et presque toutes les analyses sont maintenant réalisées par LC/MS-MS [147, 148] (cf. Liste des médicaments dosables par le laboratoire de Pharmacologie clinique (**PCL**) du CHUV, **Annexe 1**). Par ailleurs, de nombreuses analyses peuvent désormais être réalisées simultanément ce qui permet d'augmenter le nombre d'analyses réalisées par jour et d'exploiter au mieux les technologies à disposition [149]. Ainsi, en comparaison avec les autres hôpitaux de Suisse, le CHUV bénéficie d'une large palette de médicaments dosables : médicaments antirétroviraux, anti-HCV, antiviraux, anticancéreux, antifongiques, antibiotiques et antimalariques (**Annexe 1**). Si le médicament est un agent anti-infectieux, une consultation conjointe PCL - Maladies infectieuses est réalisée afin d'étudier au mieux le cas et de permettre la meilleure individualisation posologique possible. Ce point est important puisque selon une revue systématique de pharmaco-économie de l'Association Internationale du TDM, l'efficacité de ce

dernier est fortement corrélée à la transmission d'une interprétation PK qualifiée [150]. Au niveau du coût, un dosage est facturé entre 65 et 185 points OFAS (office fédéral des assurances sociales, **OFAS**) (prix du point actuellement à 1.00 frs) dans notre hôpital.

1.15.3. Cibles thérapeutiques

La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est mesurée à l'aide de la CMI qui est la concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un micro-organisme donné sur une période de 24 heures [151, 152]. Ainsi, la sensibilité du pathogène sera d'autant plus élevée que cette valeur sera basse. D'autre part, la concentration minimale bactéricide (**CMB**) est la concentration la plus faible qui est capable de tuer une bactérie. Ces notions découlent du fait que certains antibiotiques (bactériostatiques) visent à limiter le développement bactérien alors que d'autres (bactéricides), ont pour but de tuer les bactéries. Relevons, cependant, qu'un agent pourra être bactéricide pour une espèce et bactériostatique pour une autre. Ainsi, un antibiotique bactéricide détruira les micro-organismes à des concentrations à peine supérieures à la CMI alors qu'un agent bactériostatique tuera à des concentrations nettement supérieures, pour autant qu'il puisse les atteindre [151].

Le taux et l'étendue de l'activité bactéricide d'un antibiotique va dépendre de l'interaction entre : 1) la concentration de cet antibiotique à son site d'action, 2) la charge bactérienne, 3) la phase du développement de la bactérie et 4) la CMI de l'agent pathogène [153]. Par conséquent, toute modification de l'un de ces paramètres affectera l'activité de l'antibiotique contre un germe donné et pourra entraver le devenir de l'antibiothérapie [153]. De ce fait, pour augmenter la probabilité d'avoir un résultat de traitement positif, il sera important d'optimiser les possibles interactions entre l'hôte, l'agent pathogène et l'antibiotique lui-même [154].

D'un point de vue pharmacodynamique (**PD**), les différentes classes d'antibiotiques présentent des mécanismes bactéricides distincts. Ces derniers ont été déterminés in vitro et représentent les mesures PK qui donnent lieu à une activité bactéricide optimale [154]. Comme les cibles PK/PD sont exprimées à l'aide de la CMI des agents pathogènes, il est important que cette dernière soit mesurée à temps et précisément afin d'être disponible conjointement aux concentrations plasmatiques des antibiotiques [112]. La CMI apparaît donc comme un facteur clé de la relation PK/PD qui définit l'exposition médicamenteuse nécessaire pour atteindre l'efficacité maximale du médicament [152]. La **Table 8** présente les caractéristiques PK/PD et les intervalles de référence des principales classes d'antibiotiques utilisées en pratique.

Table 8 : Caractéristiques et cibles PK/PD des principales classes d'antibiotiques

Classes	Mécanismes d'action	Caractéristiques d'action	Cibles thérapeutiques	Réf.
Aminoglycosides	Inhibition synthèse protéique	Concentrations-dépendants	$C_{max}/CMI \geq 8-10$	[155-162]
Glycopeptides (vancomycine)	Inhibition paroi bactérienne et synthèse ARN	Concentrations-dépendants avec dépendance au temps	$AUC/CMI \geq 400$	[163-168]
Bêta-lactamines	Inhibition paroi bactérienne	Temps-dépendants	$40-100\% fT > CMI$	[112, 113, 147, 169-173]
Fluoroquinolones (ciprofloxacine)	Inhibition réplication ADN	Concentrations-dépendants avec dépendance au temps	$AUC/CMI \geq 125$; $C_{max}/CMI 8-10$	[112, 157, 174-179]
Oxazolidinones (linézolide)	Inhibition formation complexe d'initiation fonctionnel 70S	Temps-dépendants	$85\% fT > CMI$	[152, 180, 181]

C_{max} : concentration maximale ; **CMI** : concentration minimale inhibitrice ; **AUC** : area under the curve ; **PD** : pharmacodynamique ; **T** : temps.

Ainsi, la relation exposition-effet entre l'antibiotique et la bactérie est définie à l'aide de 3 indicateurs PK/PD, les antibiotiques pouvant être 1) *temps-dépendants*, 2) *concentrations-dépendants* ou 3) *concentrations-dépendants avec une notion de dépendance au temps* (cf. **Table 9**).

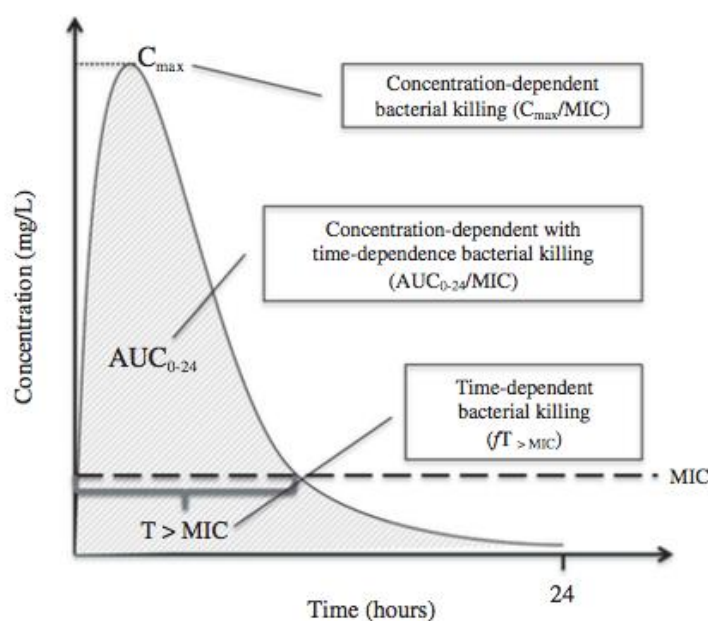
Table 9 : Propriétés PK/PD qui corrént avec l'efficacité de certains antibiotiques sélectionnés (adapté d'après *Roberts et al.* [113], *Jager et al.* [152] et *Wong et al.* [112])

Antibiotiques	Bêta-lactamines Linézolide Erythromycine Clarithromycine Lincosamides	Aminoglycosides Métronidazole Fluoroquinolones Daptomycine	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycine Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Linézolide Colistin Daptomycin
Caractéristiques d'action	Temps - dépendant	Concentration - dépendant	Concentration - dépendant avec dépendance au temps
Paramètres PK/PD	T > CMI	C_{max} / CMI	AUC / CMI

AUC : area under the curve ; **C_{max}** : concentration maximale ; **CMI** : concentration minimale inhibitrice ; **PD** : pharmacodynamique ; **T** : Temps.

Les antibiotiques sont donc classés au sein de l'une ou de plusieurs de ces 3 catégories PK/PD qui aideront le clinicien à choisir la stratégie de dosage à adopter pour traiter les patients recevant des antibiotiques (patients brûlés y compris).

- Les antibiotiques *temps-dépendants* développent une activité bactéricide maximale en optimisant le temps pendant lequel leurs concentrations libres sont au-delà de la CMI ($fT_{>CMI}$) (**Figure 6**).
- Les antibiotiques *concentrations-dépendants* nécessitent des concentrations au pic (C_{max}) bien au-delà de la CMI de l'agent pathogène (C_{max}/CMI). Dès lors, utiliser des doses élevées (plutôt que de rapprocher les doses) est une bonne stratégie pour optimiser la prescription des antibiotiques appartenant à ce groupe. (**Figure 6**).
- Finalement, le dernier indicateur PK/PD utilisé pour décrire le mode d'action des antibiotiques est une combinaison des destructions bactériennes *temps-* et *concentrations-dépendantes*. On utilise ici le ratio aire sous la courbe concentration-temps rapporté à la CMI (AUC_{0-24}/CMI) pour évaluer si les cibles d'exposition aux antibiotiques ont bien été atteintes (**Figure 6**).



Legend :

$T > MIC$ = time that plasma concentration of the drug exceeds the minimum inhibitory concentration (MIC)

$fT > MIC$ = time that the unbound concentration of the drug exceeds the MIC

C_{max} / MIC = maximum antibiotic concentration (C_{max}) to MIC ratio

AUC_{0-24} / MIC = area under the concentration-time curve during a 24-hour time period (AUC_{0-24}) to the MIC ratio

Figure 6 : Indices PK/PD des antibiotiques (reproduite d'après Denny et al. [182])

Ainsi, comme les différentes classes d'antibiotiques ont des mécanismes PD de destruction bactérienne différents, il est important d'utiliser des schémas posologiques qui maximisent le taux de réponse afin d'optimiser l'évolution clinique des patients et de minimiser les résistances aux antibiotiques [81, 113, 141, 183, 184].

1.15.4. Littérature relative au TDM des antibiotiques chez les patients des SI

S'intéresser à la bonne prescription des antibiotiques dans la population des SI est crucial compte tenu du fait que plus de 60% de ces patients recevront un traitement antibiotique au cours de leur hospitalisation dans cette unité de soins aigus et qu'une antibiothérapie inappropriée pourra augmenter jusqu'à 60% la mortalité de cette population [185-187]. Différentes études ont mis en évidence que le suivi thérapeutique des médicaments permettait non seulement de diminuer la toxicité mais aussi d'améliorer l'efficacité de l'antibiothérapie et la sécurité des patients parmi différentes population de patients hospitalisés, dont celle des SI [113, 143, 169, 188-199].

Plusieurs études de monitoring de la concentration des anti-infectieux **ont été conduites au CHUV** au sein de différentes populations. Une étude de *Chapuis et al.* [196], par exemple, s'est intéressée aux effets indésirables de la **céfépime** ainsi qu'à ses paramètres PK/PD chez les patients traités pour des pneumonies nosocomiales dans le SMIA du CHUV. Les concentrations plasmatiques ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance (**HPLC** : high pressure liquid chromatography) et de grandes variations interindividuelles ont été observées. Dans cette étude, 2 patients (10%) avec insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} < 30$ mL/min) ont présenté des concentrations plasmatiques trop élevées de céfépime malgré des adaptations de doses. Ces 2 patients ont manifesté des symptômes compatibles avec une forme d'épilepsie non convulsive (confusion et tremblements musculaires). Cette étude a permis de confirmer les risques suspectés d'effets indésirables cachés et de paramètres PK/PD inappropriés pour le traitement des pathogènes qui nécessitent des CMI à la limite supérieure chez les patients des SI. Il a toutefois été mis en évidence qu'une posologie de céfépime de 2 g/12 h était sûre et efficace chez les patients avec une clairance ≥ 50 mL/min qui sont infectés par des pathogènes avec des CMI ≤ 4 mg/L [196]. Un suivi thérapeutique des médicaments devrait donc être envisagé chez les patients présentant un DFG diminué ou infectés par des pathogènes nécessitant des CMI élevées.

Toujours au sujet de la céfépime, qui est aussi utilisée à hautes doses pour le traitement des patients avec neutropénie fébrile, *Lamoth et al.* ont mis en évidence une toxicité neurologique chez 20% des patients traités par une dose médiane de 13.2 g par jour (pour une filtration

glomérulaire de 100 mL/min) confirmant ainsi la relation entre concentrations plasmatiques et toxicité pour cet antibiotique [200].

Une autre étude a évalué l'association entre les concentrations plasmatiques d'**imipenem/cilastatine** et la réponse au traitement chez 29 patients neutropéniques fébriles avec fièvre persistante (≥ 3 jours) hospitalisés au CHUV [201]. Les patients neutropéniques fébriles, comme les patients brûlés, sont sujets à des variations dans la PK des bêta-lactamines (augmentation du V_D et/ou de la clairance rénale fréquemment rapportés). Ainsi, *Lamoth et al.* [201] ont observé des concentrations plasmatiques d'imipenem/cilastatine insuffisantes au sein d'une forte proportion de patients neutropéniques fébriles atteints de fièvres persistantes traitée par la dose journalière recommandée (2 g). Comme le TDM est une méthode peu invasive et relativement peu coûteuse, les auteurs recommandent son utilisation en complément aux mesures cliniques, microbiologiques et radiologiques durant les 3-5 jours qui suivent l'apparition des fièvres neutropéniques persistantes car l'adaptation individuelle des doses permet d'éviter des investigations inutiles et coûteuses ainsi que des modifications empiriques de l'antibiothérapie.

Lamoth et al. [202] ont également pu mettre en évidence, à l'aide de dosages plasmatiques par HPLC, que la dose recommandée d'imipenem/cilastatine de 2 g/jour était insuffisante pour couvrir les pathogènes les plus fréquemment retrouvés dans cette population de patients neutropéniques fébriles et que des administrations intermittentes à des doses plus élevées (500 mg/4h ou 750 mg administrés sur 2 heures chaque 6 heures) pourraient permettre d'optimiser l'exposition à l'imipenem/cilastatine chez ce type de patients.

Cependant, *Lamoth et al.* [203] ont également rapporté un cas d'encéphalopathie toxique survenu dans notre institution suite à des concentrations sériques élevées d'imipenem/cilastatine. Les auteurs concluent donc que la marge thérapeutique étroite de l'imipenem/cilastatine nécessite de recourir à une adaptation posologique minutieuse chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, même modérée.

Giannoni et al. ont, pour leur part, mis en évidence l'importante variabilité PK interindividuelle des concentrations plasmatiques d'imipenem/cilastatine au sein de la population pédiatrique [197]. En incluant de manière consécutive 19 enfants sous imipenem/cilastatine, les auteurs ont pu montrer que la dose journalière de 60 mg/kg conduisait au risque non négligeable d'obtenir des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques alors que celle de 100 mg/kg s'avérait appropriée pour l'intégralité des patients pédiatriques étudiés (des nouveaux-nés (n=3) aux patients âgés de 12 ans (n=2)) quelle que soit la fréquence d'administration choisie (q6h ou 18h).

Pascual et al. [204] se sont quant à eux intéressés au **voriconazole** et ont développé une nouvelle méthode par HPLC pour son dosage chez les patients atteints de mycoses invasives. En changeant les conditions expérimentales (phase mobile et taille de colonne) ils ont pu ôter les interférences rencontrées jusqu'alors et mettre en évidence que les variations interindividuelles pouvaient être guidées à l'aide du suivi thérapeutique du voriconazole.

Une autre étude de *Pascual et al.* [205] a ensuite eu pour but de confirmer l'utilité des dosages plasmatiques des traitements par voriconazole avec individualisation de dose. Grâce à cette étude, les auteurs ont été en mesure de démontrer que le suivi thérapeutique du voriconazole permet d'améliorer l'efficacité et la sécurité des thérapies chez les patients atteints de mycoses invasives.

Conscients que des taux inadéquats d'anti-infectieux peuvent engendrer des échecs thérapeutiques, *Andes et al.* [206] ont, quant à eux, implémentés des recommandations de prescription pour le suivi des concentrations plasmatiques de flucytosine, itraconazole, posaconazole et voriconazole.

Finalement, *Pascual et al.* [207] ont réalisé une analyse de pharmacocinétique de population (**PKPOP**) chez les patients recevant du voriconazole pour traiter des infections fongiques invasives. Leur étude a mis en évidence une variabilité PK très importante pour ce médicament et une biodisponibilité orale du voriconazole plus basse (60%) que celle préalablement observée (80-95%). Ils ont également pu identifier un intervalle thérapeutique de référence de 1.5 à 4.5 mg/L associé à une efficacité optimale tout en limitant la toxicité de ce médicament sur le système nerveux central. Leurs données soutiennent l'importance d'un suivi thérapeutique de cet antifongique afin d'identifier, au début du traitement, les expositions sub-thérapeutiques et de permettre d'optimiser de manière individuelle l'efficacité et la sécurité de ce médicament.

D'autres centres ont également confirmé l'impact positif d'une adaptation posologique par suivi thérapeutique des médicaments sur le devenir clinique des patients. Dans une population de 236 patients des SI, il a ainsi pu être démontré que des ajustements posologiques étaient nécessaires chez 74.2% des patients traités par **bêta-lactamines** et que 50.4% des patients nécessitaient une adaptation de dose suite au résultat du 1^{er} TDM [208]. Toujours au sujet de cette classe d'antibiotiques, *Hayashi et al.* [194] ont présenté une série de cas illustrant l'utilité du TDM pour optimiser la prescription au sein d'une sous-population de patients des SI sélectionnée (fonction rénale fluctuante et hypoalbuminémie).

Les données d'*Aubert et al.* sur la ceftazidime suggèrent qu'un suivi thérapeutique des concentrations sériques est nécessaire afin d'éviter une toxicité et de permettre d'atteindre des

concentrations efficaces aussi vite que possible, en particulier si des souches à susceptibilité restreinte aux antibiotiques sont présentes [209].

L'étude de *Delattre et al.* [192], qui portait sur la PKPOP de 4 bêta-lactamines (piperacilline, ceftazidime, cefepime et meropenem) associées à l'amikacine, a quant à elle permis de confirmer une importante variabilité interindividuelle (40-65%) pour ces antibiotiques, données qui supportent l'utilisation d'un TDM en pratique clinique.

Uniquement au sujet de la piperacilline cette fois, *Blondiaux et al.* ont démontré qu'en utilisant le dosage initial recommandé pour cet antibiotique, les concentrations plasmatiques thérapeutiques n'étaient atteintes que chez 50% des patients (4 patients présentaient initialement des taux toxiques et 8 patients des taux infra-thérapeutiques). Suite à un ajustement de dose, ce pourcentage s'est ensuite élevé à 75%. Les auteurs recommandent donc de monitorer régulièrement cet antibiotique afin d'éviter les risques de sur- et sous-dosage chez les patients critiques des SI [210].

Sime et al. ont réalisé une méta-analyse (recherche des articles publiés entre 1946 et octobre 2011) dans le but d'investiguer si la variabilité PK observée chez les patients des SI traités par bêta-lactamines justifiait l'utilisation du TDM [169]. Un total de 158 articles de recherche originale a pu être retenu pour une analyse qualitative. Une variabilité PK significative et non prédictible a été bien documentée : augmentation du V_D (de plusieurs fois) de par la majoration du volume liquidien extracellulaire (œdèmes), prolongation du $T_{1/2}$ (suite à l'augmentation du V_D) et, à l'inverse, maintien, diminution ou même majoration de la clairance (de par l'augmentation de la clairance rénale dans la phase aigüe du sepsis avec pour conséquence un risque de concentrations infra-thérapeutiques lors de l'utilisation de médicaments excrétés par voie rénale). Des insuffisances rénales ont été rapportées chez 5% des patients impliquant de ce fait que des accumulations médicamenteuses et des toxicités pouvaient également survenir [211-213]. Cette méta-analyse a permis de mettre en évidence que les données démontrant l'intérêt d'un TDM chez les patients des SI pour la classe des bêta-lactamines étaient encore limitées. Les bénéfices de ce TDM pourraient être mieux mis en évidence en se concentrant sur les patients souffrant de sepsis sévères et ayant des infections causées par des micro-organismes à CMI élevées.

Troke et al. [214] se sont intéressés à la relation exposition (concentration plasmatique moyenne (C_{moy})) - réponse clinique au **voriconazole**. Ils ont pu démontrer que les patients présentant des ratios $C_{moy} \text{ libres} / CMI$ plus élevés avaient significativement plus de chance de répondre à un traitement par voriconazole que les autres patients. Ces mêmes auteurs donnent comme cible un ratio *taux résiduel* / CMI entre 2 et 5 pour le TDM de cet antifongique.

En ce qui concerne le **linézolide**, connu pour causer des effets indésirables (neuropathies périphériques ou optiques), des anomalies hématologiques (thrombocytopénie et anémie le plus fréquemment) ou encore des états d'hyperlactatémies en cas de traitement prolongé [215], *Pea et al.* ont pu montrer que le maintien d'une concentration résiduelle ($C_{\min}$) entre 2 et 7 mg/L était utile afin d'améliorer la sécurité du traitement tout en conservant une efficacité appropriée chez les adultes traités par cet antibiotique sur une longue période (> 28 jours)[195]. *Swoboda et al.* ont comparé la PK du linezolid chez les patients septiques avec et sans dialyse intermittente [109]. Leurs données ont mis en évidence que chez ces patients, la PK du linezolid est totalement différente de celle du sujet sain avec ou sans IRA et que le meilleur moyen d'ajuster la posologie de cet antibiotique est de recourir à l'usage du TDM.

Différentes études se sont intéressées à la **vancomycine** : *Carricajo et al.* ont mis en évidence que les patients des SI étaient à risque de surdosages en cas de perfusions continues [216] alors que *Wilson et al.* ont montré que les patients des SI, sous épuration extra-rénale, étaient quant à eux à risque d'avoir des taux plasmatiques infra-thérapeutiques [217]. Pour atteindre plus rapidement des concentrations plasmatiques thérapeutiques, *Truong et al.* [218] ont proposé l'utilisation d'une dose de charge standardisée (2 g administrés sur 4 h).

Finalement, différentes études ont pu mettre en évidence que les doses standards utilisées chez les patients non-critiques pouvaient donner lieu à des expositions médicamenteuses insuffisantes chez la population des SI [114]. Ces sous-dosages médicamenteux concernaient les antibiotiques des classes suivantes : bêta-lactamines [115, 219, 220], aminoglycosides [221, 222], glycopeptides [218, 223-225], fluoroquinolones (ciprofloxacine) [108] et oxazolidinones (linézolide) [109].

1.15.5. Littérature au sujet du TDM des antibiotiques chez les patients brûlés

La littérature est nettement moins étoffée chez les patients brûlés malgré le fait que ces derniers soient particulièrement à risque de souffrir de prescriptions inadaptées. Selon une revue de la littérature réalisée lors de la rédaction du protocole de recherche de l'étude prospective, puis mise à jour en février 2017 (n=13) (Mesh = *Drug monitoring, Anti-infective agents, Burns*), 9 articles peuvent être retenus avec nos filtres de recherche (humains et adultes > 19 ans) (**Table 10**). Parmi ces différentes études, une seule a évalué prospectivement l'utilité d'un suivi des concentrations plasmatiques des bêta-lactamines administrées chez les patients brûlés [188]. Cette étude de *Patel et al.* a pu mettre en évidence que le TDM constituait un outil précieux dans

un environnement d'unité de soins spécialisés pour les patients brûlés (CB). En effet, sur les 50 patients inclus dans l'étude sur une période d'un an, 60% de ceux-ci ont présenté des concentrations résiduelles inférieures aux CMI visées [188]. Une autre étude plus récente et menée par notre équipe a évalué l'impact de l'introduction d'un TDM en temps-réel sur la prescription empirique des carbapénèmes dans le CB de notre hôpital [226]. Cette étude sera discutée de manière plus approfondie aux points 2.1.2, 3.0 et 5.5 de ce manuscrit.

Les autres études retenues avaient pour but (cf. **Table 10** pour plus de détails) :

- De développer des méthodes analytiques de dosage des anti-infectieux [227, 228] ;
- D'évaluer la PK de certains anti-infectieux (tobramycine) chez les patients brûlés [89] ;
- D'annoncer des rapports de cas :
 - Bénéfices du TDM chez un patient avec syndrome borderline traité par colistine [229] ;
 - Pénétration de certains antifongiques (amphotéricine et voriconazole) au sein des brûlures [230] ;
- De déterminer l'intérêt de certains anti-infectieux (triméthoprim-sulfaméthoxazole) en prophylaxie chez les patients brûlés [231] ;
- D'étudier l'impact d'une dose de charge de vancomycine en vue d'atteindre des taux thérapeutiques [218].

Les études qui ont développé des méthodes analytiques de mesure des concentrations plasmatiques (n=2) ont utilisé la chromatographie liquide à haute performance et se sont concentrées soit sur une seule molécule (fluconazole, [227]), soit sur plusieurs molécules (détermination simultanée de la céfépime, de la vancomycine et de l'imipenem [228]). Le but de ces études était non seulement de développer des méthodes analytiques mais aussi de permettre leur utilisation pour des études de PK ultérieures.

Finalement, une revue de *Wong et al.* publiée en 2014 et réalisée chez les patients des SI a notamment mis en évidence que les patients brûlés constituent une population cible pour bénéficier d'un TDM en cas de traitement par bêta-lactamines, aminoglycosides, linézolide et daptomycine [112]. En ce qui concerne un traitement par vancomycine, la population visée est bien plus large en revanche puisque tout patient des SI : 1) recevant de hautes doses, 2) un autre agent néphro/ototoxique, 3) un traitement prolongé (>3-5 jours), 4) présentant une altération de sa fonction rénale, 5) étant sous épuration rénale 6) et/ou qui serait hémodynamiquement instable est perçu comme un bon candidat pour bénéficier d'un TDM [232, 233]. A l'opposé, un TDM

universel n'est actuellement pas recommandé en ce qui concerne le traitement par fluoroquinolones et aucun groupe spécifique de patients pouvant bénéficier davantage de ce TDM n'a pu être identifié.

Les auteurs de cette revue concluent en suggérant une approche conservatrice pour le développement du TDM car pour de nombreux antibiotiques, les coûts liés au personnel et aux ressources sont modérés et les études qui ont pu démontrer des avantages cliniques concluants restent souvent évasives [112]. Dès lors, en se basant sur les données disponibles, un essai clinique randomisé contrôlé bien conçu qui pourrait démontrer l'effet d'un TDM pour guider les adaptations posologiques est nécessaire chez la population des SI souffrant d'infections sévères.

Table 10 : Recherche de littérature (MESH terms : Drug monitoring, Anti-infective agents and Burns)

	Articles	Design, sample size, settings	Aim / Topic	Results	Conclusion / Authors' comments
1	Akers <i>et al.</i> Antifungal wound penetration of amphotericin and voriconazole in combat-related injuries: case report. BMC Infect Dis. 2015 Apr 15;15:184.	Case report (2 male patients, aged 28 and 30 years old who sustained combat-related blast injuries in southern Afghanistan).	To report the systemic PK and wound effluent antifungal concentrations of 5 wounds from 2 male patients who sustained combat-related blast injuries in southern Afghanistan, with proven or possible invasive fungal infection.	These data demonstrate that while voriconazole sufficiently penetrated the wound resulting in detectable effluent levels, free amphotericin B (unbound to plasma) was not present in wound effluent despite sufficient concentrations in circulating plasma. In addition, considerable between-patient and within-patient variability was observed in antifungal pharmacokinetic parameters.	This case report highlights the need for further studies evaluating wound penetration of commonly used antifungals and the role for therapeutic drug monitoring in providing optimal care for critically ill and injured war fighters.
2	Fournier <i>et al.</i> Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. Burns. 2015 Aug;41(5):956-68.	Retrospective design. 365 burn patients out of which 109 (30%) were treated with carbapenems. Forty-eight patients received imipenem / cilastatin only, 38 patients received mero-penem only, and 23 patients received both molecules.	To determine the impact of TDM upon the appropriateness of carbapenem dosage in a burn ICU.	Among 23 TDM requests performed in 13 infection episodes treated with IMI, 12 (52.2%) were in the expected range and 11 (47.8%) were insufficient. No measurement exceeded the predefined upper limit. Out of 11 IMI inappropriate trough levels, dosage adjustment was performed 8x (73%). Among 37 TDM requests performed in 23 episodes of infection treated with MERO, 15 (40.5%) were in the expected range and 22 (59.5%) were inappropriate (12 (32.4%) insufficient and 10 (27.0%) above the upper limit). Out of the 22 inappropriate results, 12 prescription changes were realized (55%). Surprisingly, IMI concentrations remained persistently insufficient in some patients despite frequent dosage adjustments. In contrast, adjustments of MERO dosages resulted in adequate trough levels in most cases, preventing clinicians from requesting further TDM.	The introduction of real-time TDM availability resulted in major alterations in empirical IMI dosage for critically ill burn patients. Although they belong to the same antibiotic class, the clinical use of IMI and MERO appeared to differ dramatically in this patient population. These data suggest that TDM is a useful tool that may have a significant impact on the management of burn patients treated with carbapenems.
3	Bode-Böger <i>et al.</i> Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: the benefits of therapeutic drug monitoring. Int J Antimicrob Agents. 2013 Oct;42(4):357-60	Case report. A 32-year-old woman was admitted to ICU after suffering a 35% TBSA full-thickness burn with deep necrosis and sepsis leading to transfemoral amputation of the left leg.	First description of the PK of colistin in a patient with extensive burn injuries in whom drug dosing was guided by TDM to determine colistin and colistin methanesulfonate (CMS) concentrations with LC-MS/MS.	Owing to a shift from resistant pathogens such as methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) and extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing isolates to a multiresistant <i>P. aeruginosa</i> , antibiotic therapy was extended to include colistin, vancomycin and caspofungin. Antibiotic therapy was then de-escalated but the TDM-guided colistin therapy was continued due to multi-resistant <i>P. aeruginosa</i> in the wound swab and blood culture.	The PK of colistin are currently poorly understood. TDM of colistin methanesulfonate and colistin may represent an invaluable approach to optimise colistin drug exposure in ICU patients with fluctuating renal clearance
4	Patel <i>et al.</i> Therapeutic drug monitoring of betalactam antibiotics in burn patients : a one-year prospective study. Ther Drug Monit. 2012 Apr;34(2):160-4.	Prospective study. Over a 12-month period (July 2009-June 2010), all the patients admitted to the unit who were prescribed an intravenous betalactam antibiotic therapy were studied.	The aim of this study was to describe the utility of a betalactam TDM program in a tertiary referral burns unit.	A total of 50 patients were included for TDM over a 12-month period. Sixty percent of the patients did not achieve $ft > MIC$, and only 18% achieved the higher target of $ft > 4 \times MIC$. Although all the patients achieved a positive clinical outcome, the duration of antibiotic treatment was shorter in patients who achieved $ft > MIC$ compared with those who did not (4.2 ± 1.1 versus 5.3 ± 2.3 days; $P = 0.03$).	TDM was found to be a reliable intervention for burn injury patients in a ward environment. This study supports PK data that burns patients may be at risk of subtherapeutic dosing, which may prolong the duration of antibiotic therapy

(Suite Table 10)

	Articles	Design, sample size, settings	Aim / topic	Results	Conclusions / Authors' comments
5	<i>Truong et al.</i> Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. Intern Med J. 2012 Jan; 42(1):23-9.	Pre- and post intervention observational study. The study was conducted in the ICU following the introduction of a 2-g vancomycin loading dose.	To determine the impact of a standardised loading dose and increased clinician awareness of under-dosing on the achievement of early therapeutic concentrations in the ICU.	There were 31 courses of vancomycin in the pre-intervention period (no loading doses given) and 21 courses in the post-intervention period, of which 11 had a loading dose. In the pre-intervention group, 13% of courses achieved therapeutic concentrations. This increased to 33% in the post-intervention group ($P = 0.08$). A statistically significant increase in mean trough concentration, from 9.8 ± 6.6 mg/L to 14.9 ± 6.3 mg/L ($P = 0.01$), between the pre- and post-intervention groups was observed. During the follow-up period, results were similar to the post-intervention audit.	A standardised loading dose is a simple and sustainable intervention that may improve early achievement of therapeutic vancomycin levels in critically ill patients.
6	<i>Santos et al.</i> Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. Clinics (Sao Paulo). 2010 Feb;65(2):237-43.	Development of an analytical method and drug plasma monitoring of fluconazole in burn patients ($n=6$) with fungal infection plus sepsis.	To develop a simple analytical method to determine fluconazole for plasma drug monitoring in patients with extensive thermal injury. An additional focus is its application to future PK studies. The method was validated as per FDA guidelines.	The validated bioanalytical method was applied to fluconazole plasma monitoring in six burn patients. Trough bloods drawn were obtained in different periods for each patient. An increase in the empirical daily dose was required for most patients to maintain clinical efficacy related (defined as a trough higher than the minimum effective concentration of 10 µg/mL) due to failure of the empirical dose regimen.	The method validated is simple, rapid, sensitive and selective, requires a low plasma volume and has acceptable confidence limits. It is relatively low-cost, making the procedure economically viable and appropriate for management of burn patients. TDM will be useful in long-term antifungal therapy of burn patients to maintain clinical efficacy. High variability in plasma levels in these patients over time can be expected.
7	<i>Bracco et al.</i> Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. Burns. 2008 Sep;34(6):791-6.	Prospective study. Twenty-three burned patients receiving tobramycin in combination therapy for <i>Pseudomonas</i> species infections in a burn ICU over 2 years in a TDM program were enrolled.	(1) To describe the PK parameters of extended interval dosing (EID) tobramycin in burned patients enrolled in a therapeutic drug monitoring (TDM) program and (2) to explore the determinants of pharmacokinetic parameters in severely burned patients.	Twenty-three patients receiving tobramycin were included in the TDM program over 2-years. Tobramycin daily dose ranged from 80 to 350 mg with intervals from 16 to 36 hours. There was a great variation of peak plasma concentration and V_D . Only 35% (8/23) had peak serum levels that were in the optimal range, peak levels were below in 39% (9/23) and were above the optimal range in 26% (6/23 of the patients). In 70% (16/23), the tobramycin plasma level remained above 0.5 mg/L. Time below CMI was between 40 min and 10 h in the remaining 7 patients. The median tobramycin clearance was 38% of the median creatinine clearance. There was a weak but significant correlation between tobramycin and creatinine clearances. No patient developed renal failure, and the plasma creatinine levels were not modified by tobramycin administration.	Tobramycin had a normal clearance but an increased V_D and a prolonged half-life in burned patients. As the PK parameters of tobramycin are highly variable in burned patients, these data support extended interval administration and strongly suggest that aminoglycosides should only be used within a structured pharmacokinetic monitoring program.

(Suite Table 10)

	Articles	Design, sample size, settings	Aim / Topic	Results	Conclusion / Authors' comments
8	López et al. Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by HPLC. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2007 Dec 15;860(2):241-5.	Development of an analytical method using HPLC-UV for the simultaneous determination of antimicrobial agents in plasma.	To develop a rapid, selective and sensitive method to measure simultaneously cefepime, vancomycin and imipenem for therapeutic drug monitoring in large burn patients.	Data obtained by therapeutic plasma drug monitoring showed peak vancomycin concentration 11 and 35 µg/mL at the 1st h (20–40 µg/mL, reference) and trough concentrations of 2.0 and 3.7 µg/mL at 12th h (5–10 µg/mL, reference) for patients A and B, respectively. Cefepime plasma concentration in patient (A) was 3.8 µg/mL at 8th h (trough) lower than expected (10 µg/mL), while imipenem plasma concentration in-patient B was 2.3 µg/mL at 6th h (trough). Trough plasma levels of imipenem obtained for patient B reached the effective concentration recommended (1.0–1.7 µg/mL).	The advantage of the method consists in the simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in just one run, requiring low plasma volume, simple mobile phase and robust chromatographic assay; the short run time permits its application in clinical studies including therapeutic drug monitoring and also PK studies in burn patients
9	Kimura et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> pneumonia in severely burned patients. J Trauma. 1998 Aug; 45(2):383-7.	Prospective, randomized, placebo-controlled study in patients with severe burns (≥ TBSA 20%), who required ventilator support. Prophylaxis was done with oral TMP-SMX (80mg/400mg) 3x/ for 10 days from 4 to 6 days after burn injury. The incidence of MRSA pneumonia and the side effects were evaluated during the administration period.	To assess the bacteriologic efficacy of TMP-SMX against MRSA, and to determine whether prophylactic administration of TMP-SMX could prevent MRSA pneumonia in severely burned patients.	The incidence of pneumonia was significantly higher in the placebo group than in the TMP-SMX group ($p = 0.005$). The incidence of MRSA pneumonia was 4.8% (1 of 21 patients) in the TMP-SMX group and 36.8% (7 of 19 patients) in the placebo group, being significantly higher in the latter group ($p = 0.017$). Although the mortality rate seemed to be lower in the TMP-SMX group, statistical analysis failed to reveal significant differences ($p = 0.21$) between the two groups. No major side effects of therapy were seen in the TMP-SMX group.	Prophylactic treatment with TMP-SMX can prevent MRSA pneumonia in severely burned patients.

1.16. Hypothèse et objectifs de la thèse

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse de doctorat sont classés en 2 parties : la 1^{ère} partie présente 3 études rétrospectives (années 2001-2011 et 2001-2012) qui ont été réalisées au CB du CHUV (cf. chapitre 2.1) et la 2^{ème} partie est axée sur une étude prospective conçue et implémentée lors de cette thèse (inclusion des patients entre octobre 2013 et octobre 2016) (cf. chapitre 2.3).

Les **études rétrospectives** ont été réalisées parallèlement à notre étude prospective et ont eu pour objectifs de s'intéresser à la prescription des traitements anti-infectieux administrés aux patients brûlés hospitalisés au CB du CHUV et de viser à une amélioration de celle-ci.

Concernant la **partie prospective**, celle-ci a pris la forme d'une étude randomisée, contrôlée, monocentrique et a été mise en place afin d'analyser l'impact d'un TDM en temps-réel systématique sur la prescription des agents anti-infectieux dans la population brûlée (cf. protocole de recherche intitulé « Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence » soumis à la CE et accepté en juin 2013 pour plus de détails, **Annexe 2**).

Hypothèse :

L'hypothèse de notre étude prospective était que les patients hospitalisés pour brûlures au CB du CHUV sont traités par des doses d'agents anti-infectieux souvent inadaptées et qu'ils pourraient bénéficier d'un suivi thérapeutique de ces médicaments de manière systématique afin de garantir des concentrations plasmatiques adéquates.

Objectif :

L'objectif de cette étude était d'analyser prospectivement l'impact de l'utilisation systématique du TDM sur la prescription des anti-infectieux chez les patients brûlés afin d'améliorer la prise en charge de la pharmacothérapie dans cette population spécifique. Cet objectif a été évalué à l'aide de différents *outcomes* (cf. 2.3.1 « Hypothèse et *outcomes* de l'étude »).

Cette approche originale était une étape obligatoire afin de développer et d'implémenter des recommandations sur la prescription des antibiotiques chez les patients brûlés hospitalisés au CB de notre hôpital.

2. RESUME DE THESE

2.1. Etudes rétrospectives

2.1.1. Utilisation des antibiotiques au CB du CHUV (années 2001 - 2011)

Afin de délimiter les contours de notre étude prospective, nous avons, dans un premier temps, conduit une étude rétrospective sur l'utilisation des antibiotiques entre les années 2001 et 2011. Cette étude a mis en évidence que pas moins de 36 molécules anti-infectieuses à visée thérapeutique différentes ont été prescrites au CB du CHUV au cours de cette période (Fournier et al¹, *Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés dans un centre suisse de référence*, Congrès SSMI nov. 2012 (poster) et SRLF janv. 2013 (communication orale)) [234] (**Annexe 3**). Ces résultats ont permis d'identifier les molécules les plus utilisées (nombre de cures) et d'évaluer l'évolution de la prescription des agents anti-infectieux au cours de ces 11 dernières années (doses cumulées en grammes et doses journalières).

Le nombre total de jours de traitements anti-infectieux a été de 6'135 pour 7'399 journées d'hospitalisation sur la période étudiée et il a été observé que la durée moyenne des traitements rapportée au nombre de jours d'hospitalisation a augmenté au cours des années (de 0.6 en 2001 à 1.4 en 2011, régression linéaire : $p=0.003$). Le nombre de patients brûlés traités par un agent anti-infectieux rapporté au nombre de patients brûlés par année a également augmenté, passant de 46% en 2001 à 77% en 2011 (régression linéaire : $p=0.01$). De plus, il a été mis en évidence que :

- Les molécules avec le plus grand nombre de cures étaient : l'amoxicilline/acide clavulanique, la pipéracilline/tazobactam, la vancomycine, l'imipénem/cilastine et le méropénem ;
- Les anti-infectieux dont les doses cumulées [g] (rapportées au nombre de patients brûlés traités par la molécule en question chaque année) ont fortement augmenté sur la période étudiée étaient : l'amoxicilline/acide clavulanique, la caspofungine, la ceftazidime, le méropénem, la pipéracilline/tazobactam et la vancomycine ;
- Les doses cumulées [g] d'amikacine, de ciprofloxacine, de flucloxacilline, d'imipénem/cilastine et de métronidazole ont en revanche diminué durant la période d'étude.

¹ Présenté alors sous mon nom de jeune fille (Henry)

2.1.2. Impact d'un TDM en temps réel : l'exemple des carbapénèmes

Le CHUV bénéficie d'une infrastructure permettant le dosage d'un grand nombre de médicaments. Cette prestation, issue d'une collaboration entre la PCL et le Service des Maladies infectieuses, a vu le jour en 1998 et s'est étendue petit à petit. Depuis 2007, les carbapénèmes qui étaient au préalable dosés par les Maladies infectieuses, sont uniquement dosés par la Laboratoire de PCL.

Avant juin 2007, le TDM (réalisé alors par **HPLC-UV** : high pressure liquid chromatography with UV detection) n'était disponible que sur demandes spéciales et les résultats étaient ensuite transmis dans un délai de 2 jours ouvrables. En juin 2007, le TDM en « temps-réel » a été introduit et les résultats ont dès lors pu être obtenus dans les 6 heures, mais cela, un seul jour par semaine. En janvier 2010, cette fréquence a pu être augmentée à 4 jours par semaine et les dosages ont commencé à être réalisés par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (**LC-MS/MS**) dès le mois de mars de cette même année. Suite à ce développement, nous nous sommes demandés si la pratique clinique en avait été affectée. Une étude rétrospective a donc été menée afin d'évaluer si l'introduction du TDM en temps-réel au sein de notre hôpital avait modifié la prescription des doses empiriques de meropenem et d'imipenem/cilastatine.

Notre étude s'est déroulée entre janvier 2001 et décembre 2011. Durant cette période, 365 patients ont été admis au CB du CHUV et 229 patients (62.7%) ont reçu des antibiotiques dont 109 (29.9%) des carbapénèmes. Il a été mis en évidence que les concentrations d'imipenem/cilastatine étaient insuffisantes chez la moitié (47.8%) des patients inclus dans l'étude et qu'aucun patient ne présentait des taux au-dessus de l'intervalle prédéfini. Pour le meropenem, une plus grande variabilité a été observée avec presque autant de taux en-dessous (32.4%) de la cible qu'en dessus (27.0%) [226]. Il ressort également de nos observations que le nombre de demandes de TDM a augmenté annuellement et s'est vu être corrélé avec une majoration graduelle des doses journalières d'imipenem/cilastatine prescrites ($R=0.7$).

De manière intéressante, certains patients ont présenté de manière répétée des dosages d'imipenem/cilastatine en dessous de l'intervalle thérapeutique visé (malgré des ajustements de doses) alors que les modifications réalisées pour le meropenem ont ensuite donné lieu à des taux adéquats chez la majorité des patients brûlés [226]. Ainsi, bien que ces antibiotiques appartiennent à la même classe, leur comportement est très différent au sein de la population brûlée. Nos données suggèrent que le TDM apparaît comme un outil utile avec un impact potentiellement significatif sur la prise en charge des patients brûlés traités par carbapénèmes.

2.1.3. Epidémies à *P. aeruginosa* au sein du CB du CHUV

Le CB du CHUV a été victime de plusieurs épidémies à *Pseudomonas aeruginosa* entre 2001 et 2012 [235]. Ces épidémies ont à chaque fois pu être maîtrisées à l'aide d'un renforcement des mesures de contrôle standards de l'infection mais il a été mis en évidence que le temps de détection de ces épidémies était long (entre 6 et 18 mois) et que de nombreux cas auraient pu être évités si ce dernier avait pu être diminué.

Etant donné qu'un groupe de travail sur l'utilisation des médicaments au SMIA existe et qu'il se réunit tous les 3 mois [236], nous avons cherché à savoir si les données générées par ce groupe pouvaient servir à surveiller la consommation des antibiotiques et générer un signal d'alerte précoce pour détecter les épidémies à *P. aeruginosa* chez les patients brûlés [55]. Dès lors, un seuil d'épidémie à *P. aeruginosa* a été défini (> 25 infections à ce germe / 1000 jours-brûlés) et une étude rétrospective (années 2001-2012) a été menée.

Les données récoltées dans un collectif de 297 patients hospitalisés au CB pendant plus de 48 heures nous ont permis de mettre en évidence que les infections nosocomiales sont bien une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients brûlés nécessitant un séjour en unité spécialisée. Les infections les plus courantes ont été les infections cutanées (32.0%), les infections respiratoires (31.1%) et les infections de cathéters (21.8%). Ces infections représentent plus de 80% de toutes les infections et sont causées par des germes difficiles à traiter (i.e. ESKAPE pathogènes : *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et *Enterobacter* spp.) [55]. Il a également pu être mis en évidence que les différentes infections à *P. aeruginosa* survenues en cours d'étude pouvaient être regroupées en 3 épidémies distinctes (années 2002-2003, 2006 et 2009-2011) dont la dernière s'est étendue sur plus de 2 ans.

Une corrélation entre la consommation des antibiotiques actifs contre *P. aeruginosa* et les pics d'épidémies a été mise en évidence, nous suggérant de modifier notre stratégie de surveillance épidémiologique. En effet, toute augmentation de la consommation des antibiotiques actifs contre *P. aeruginosa* au-delà de 400 doses définies journalières (**DDJ**) / 1000 jours-brûlés (corrélant avec notre seuil d'épidémies à 25 infections à *P. aeruginosa* pour 1000 jours-brûlés préalablement défini) devrait servir de signal d'alerte pour déclencher une typisation moléculaire des *P. aeruginosa* isolés des patients et de l'environnement [55]. Nos résultats suggèrent qu'en l'absence d'une utilisation de séquençage génétique en temps-réel de routine, les données générées prospectivement dans le cadre d'un suivi de consommation médicamenteuse quadri-annuel peuvent conduire à diminuer de manière significative le temps nécessaire pour mettre en évidence les épidémies à *P. aeruginosa*.

2.1.4. Pneumonies précoces du patient brûlé hospitalisé au CB du CHUV

Les infections respiratoires sont fréquentes dans la population brûlée (incidence rapportée jusqu'à 48% [237, 238]) qui bénéficie souvent d'une ventilation mécanique durant son hospitalisation en unité de SI. Les pneumonies précoces se manifestent dans les 7 jours qui suivent l'admission d'un patient à l'hôpital et ce type d'infection augmente drastiquement la morbidité de la phase critique de réanimation du patient brûlé en limitant le potentiel de prise en charge agressive de ses brûlures. Toutefois, bien que ces infections soient parmi les plus communes et les plus dévastatrices chez les patients brûlés, un traitement préemptif n'est, de nos jours, pas recommandé [52, 53, 239-241]. Dans ce contexte, nous avons décidé de rechercher les principaux germes responsables des pneumonies précoces ainsi que leurs facteurs prédictifs afin de savoir si une antibiothérapie empirique précoce, chez certains patients admis pour brûlures au CB de notre hôpital, pouvait être justifiée.

Notre étude rétrospective s'est concentrée sur les patients hospitalisés pour brûlures au CB du CHUV entre janvier 2001 et octobre 2012. Les patients brûlés qui étaient ventilés mécaniquement (≥ 4 heures) et qui avaient bénéficié d'une aspiration endotrachéale dans les 5 jours suivant leur admission ont été inclus dans l'étude. Parmi les 204 patients inclus, nous avons pu mettre en évidence que *Staphylococcus aureus* était le germe responsable de la majorité (26.7%) des pneumonies précoces au sein de notre CB, suivi par *Haemophilus influenzae* (21.0%) et *Streptococcus pneumoniae* (13.1%) [242]. Au total, seulement 16.2% (33/204) des patients ont présenté un résultat positif pour la présence de *S. aureus*. En revanche, la moitié de ces patients (48.5%) ont développé une pneumonie précoce et toutes ces pneumonies (100%) ont été causées par ce germe.

Bien que la présence d'un syndrome d'inhalation soit fréquemment rapportée comme un facteur de risque de développer une pneumonie acquise sous ventilation [241], notre analyse multivariée a montré que le fait d'être porteur de *S. aureus* était le seul facteur qui prédisait de manière indépendante et très forte la survenue d'une pneumonie précoce à ce germe dans notre CB ($p < 0.0001$). Dès lors, comme les techniques de détection précoce sont facilement accessibles et peu coûteuses pour *S. aureus*, notre étude suggère de tester tous les patients admis pour brûlures dans un centre pour brûlés et de considérer un traitement préemptif chez tous les patients présentant un résultat positif.

2.2. Rédaction d'un *case report*

Nous nous sommes intéressés au cas d'un patient admis pour brûlures sévères (TBSA 92%) au CB du CHUV en octobre 2012 pour illustrer la complexité de la prise en charge d'un patient sévèrement brûlé. En effet, ce patient a présenté : de multiples épisodes infectieux (non seulement bactériens mais également fongiques) au cours de son hospitalisation, l'émergence de diverses résistances bactériennes ainsi que de nombreux effets indésirables médicamenteux.

Pour parvenir à traiter l'*Aspergillus fumigatus* invasif mis en évidence au niveau des plaies brûlées de ce patient, il a fallu recourir à une association de terbinafine topique (une pommade à base de terbinafine 1% et de gentamycine 0.1% a été préparée par le Service de Pharmacie de notre hôpital) et de voriconazole par voie systémique. A notre connaissance, il s'agissait alors du premier rapport de cas illustrant le contrôle efficace d'une telle infection à l'aide de cette association.

Un *case report* a ainsi été rédigé [243]. Ce dernier met en évidence l'importance d'une approche multimodale pour venir à bout des infections invasives et potentiellement létales à *Aspergillus* chez le patient sévèrement brûlé : approche diagnostique agressive (détection d'antigènes et biopsies) combinée à un traitement topique (terbinafine) et systémique (voriconazole) de longue durée.

2.3. Etude prospective

2.3.1. Hypothèse et *outcomes* de l'étude

L'hypothèse de notre étude prospective est que les patients hospitalisés pour brûlures au CB du CHUV sont traités par des doses d'anti-infectieux souvent inadaptées et qu'ils pourraient bénéficier d'un suivi thérapeutique des médicaments de manière systématique afin de garantir des concentrations plasmatiques adéquates.

Les *outcomes* primaires de cette étude sont le temps nécessaire pour atteindre la cible et, une fois celle-ci atteinte, le nombre de concentrations dans la cible durant une cure d'antibiotique. Différents *outcomes* secondaires sont également prévus :

- Consommation en antibiotiques ;
- Durée de séjour en fonction du TBSA ;
- Caractérisation du profil PK des antibiotiques les plus utilisés au sein du CB ;
- Devenir clinique de l'infection ;
- Développement de résistances bactériennes.

Dès lors, une étude prospective, randomisée, contrôlée et mono-centrique a été conçue et implémentée en collaboration avec le SMIA du CHUV (Dr. Yok-Ai Que et Dr. Philippe Eggimann).

2.3.2. Protocole de recherche et matériel propre à l'étude

Le protocole de notre étude « Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence » a été soumis à la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) qui l'a examiné lors de la séance du 13.05.2013 et accepté en date du 19.06.2013. Ce protocole, contenant notamment la méthodologie de l'étude, se trouve en **Annexe 2**. Différents documents ont été créés pour le personnel infirmier et médical en vue de l'étude (cartes de poche et poster affiché au CB pendant la durée de l'étude) et sont présentés dans l'**Annexe 4**.

2.3.3. Mise à jour des recommandations

Le document « TDM des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines et des antifongiques : données de base pour l'interprétation » est destiné à l'utilisation interne des collaborateurs impliqués dans l'interprétation du TDM au CHUV. La dernière version de ce document (29.04.2009) comportait les données de 4 antibiotiques (céfépime, imipénème, méropénème et

pipéracilline-tazobactam) issus de la classe des bêta-lactamines. Comme depuis cette date, un grand nombre de molécules étaient nouvellement dosables par le Laboratoire de PCL et que notre étude proposait de pouvoir monitorer tous les agents potentiellement dosables au sein du CHUV (cf. Liste des médicaments dosables au CHUV, **Annexe 1**), notre première tâche a été de nous assurer que chaque agent anti-infectieux ait une cible thérapeutique définie. La nouvelle version (version 2.0) de ce document a pu voir le jour fin 2013 (03.12.2013) (cf. **Annexe 5**) et c'est ce document qui a été utilisé comme base pour l'interprétation des dosages réalisés sur toute la période de l'étude.

2.3.4. Lancement de l'étude

Deux séances d'information pour les équipes infirmières ont été réalisées au CB : la première séance a eu lieu le 26.08.2013 et la seconde, le 19.09.2013. L'étude a ensuite été enregistrée sur le site www.clinicaltrial.gov (NCT01965340) le 27.09.2013 et le premier patient a pu être inclus dans l'étude le 23.10.2013.

2.3.5. Récolte des données

Les données ont été récoltées du 25.10.2013 au 31.10.2016 par Anne Fournier, l'investigatrice principale de l'étude. Parallèlement aux bases de données remplies par cette dernière, une base de données a également été réalisée par le Laboratoire de PCL de sorte à répertorier toutes les analyses effectuées par leurs soins (pratique de routine en cas d'étude clinique les impliquant).

2.3.6. Monitoring

Un monitoring a été réalisé par le centre de recherche clinique du CHUV (auditrice : Mme Aude Erdmann-Voisin) pour les 10 premiers patients inclus dans l'étude. Quatre visites ont été réalisées (visite 1 (11.08.14) visite 2 (12.09.14), visite 3 (19.12.14 et 31.12.14) et visite 4 (06.02.15)) durant lesquelles les formulaires attestant le consentement des patients ainsi que les différents autres documents nécessaires à l'étude (CRFs y compris) ont été contrôlés.

2.3.7. Clôture de l'étude

Conformément à ce qui avait été décidé et annoncé sur la plateforme www.clinicaltrial.gov, l'étude s'est déroulée du mois d'octobre 2013 à octobre 2016 (dernier patient inclus le 08.10.2016, ID39). Les données ont été collectées jusqu'au 31 octobre 2016 et le dernier patient suivi dans le cadre de l'étude (ID38) a quitté le CB le 23.11.2016 après 60 jours d'hospitalisation.

2.3.8. Résultats

2.3.8.1. Population d'étude

Parmi les 83 patients brûlés admis au CB durant la période de l'étude, 45 patients ont reçu des antibiotiques et remplissaient donc les critères d'inclusion (**Figure 7**).

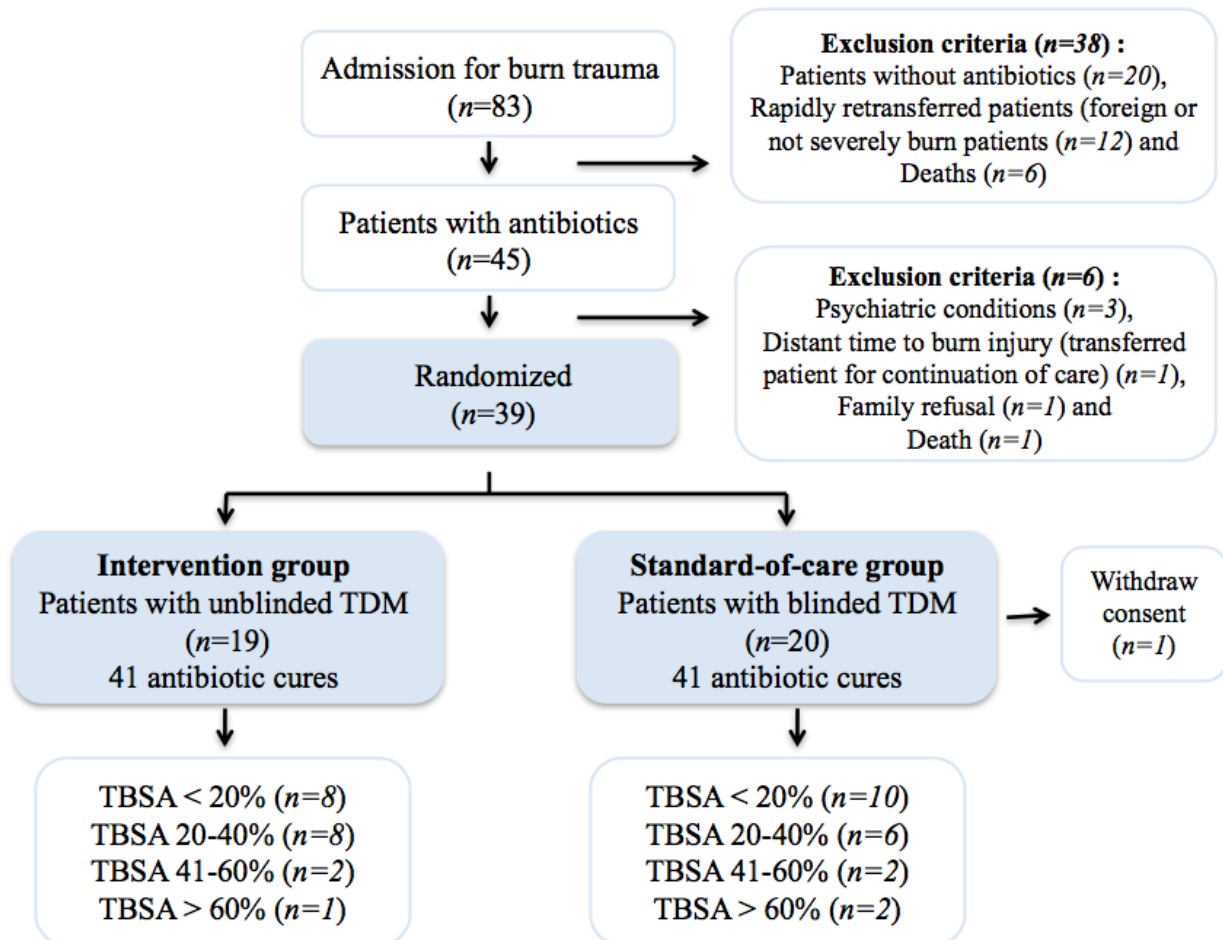


Figure 7 : Study flow chart

Les raisons de non-inclusion des 38 autres patients étaient (**Figure 7**) :

- Patient ne recevant pas d'antibiothérapie durant leur séjour aux SI (n=20) ;
- Patients rapidement retransférés (hors canton ou à l'étage de CPRH) (n=12) ;
- Décès (n=6).

Parmi les 45 patients potentiellement éligibles, 6 patients n'ont pas pu être inclus dans l'étude. Les raisons de leur non-inclusion sont détaillées dans la **Table 11**.

Table 11 : Motifs de non-inclusion des patients brûlés sous antibiotiques hospitalisés au CB du CHUV (n=6)

Numéro screening	Motifs de non-inclusion
S5	Patient réfugié (sans famille) avec troubles psychotiques et parlant uniquement farsi
S14	Refus de l'épouse du patient
S35	Patiente schizophrène qui s'est immolée
S40	Patiente sous curatelle sans antibiotique une fois le consentement reçu du curateur
S46	Patient avec TBSA 3% transféré pour suite de prise en charge > 2 sem post brûlures électr.
S56	Décès à J3

Ainsi donc, parmi les 45 patients éligibles, 39 patients brûlés ont pu être inclus dans l'étude. Ces derniers ont ensuite été randomisés en 2 groupes (**Figure 7**) :

- **Groupe 1** : patients avec **TDM systématique** chaque 48 heures (n=19) et adaptation des doses en conséquence ;
- **Groupe 2** : patients avec **prise en charge usuelle** (n=19) (soit sans TDM systématique si ce n'est pour la vancomycine et les aminoglycosides, ces antibiotiques étant déjà monitorés en routine).

La randomisation a été stratifiée afin de tenir compte de la gravité des brûlures des patients inclus. Ainsi, les strates de randomisation suivantes ont été créées et utilisées pour l'étude : TBSA <20%, TBSA 20-40%, TBSA 41-60% et TBSA >60%. La répartition des patients entre les 2 groupes d'étude en fonction de leur TBSA est présentée dans la **Figure 7**. Parmi les 39 patients inclus, 38 patients ont bénéficié d'un suivi complet (un patient ayant retiré son consentement quelques heures après l'avoir donné, ID2) (**Figure 7**).

Le nombre d'inclusions par mois d'étude est illustré dans la **Figure 8**. Les mois de juin 2014 ainsi que juillet et août 2016 ont été marqués par une inclusion plus importante et la moyenne d'inclusions s'est portée à 1.1 patient / mois (39 patients inclus sur une période de 36 mois). Cette figure présente également le nombre d'inclusions dans l'étude par mois par rapport au nombre d'admissions au centre des brûlés.

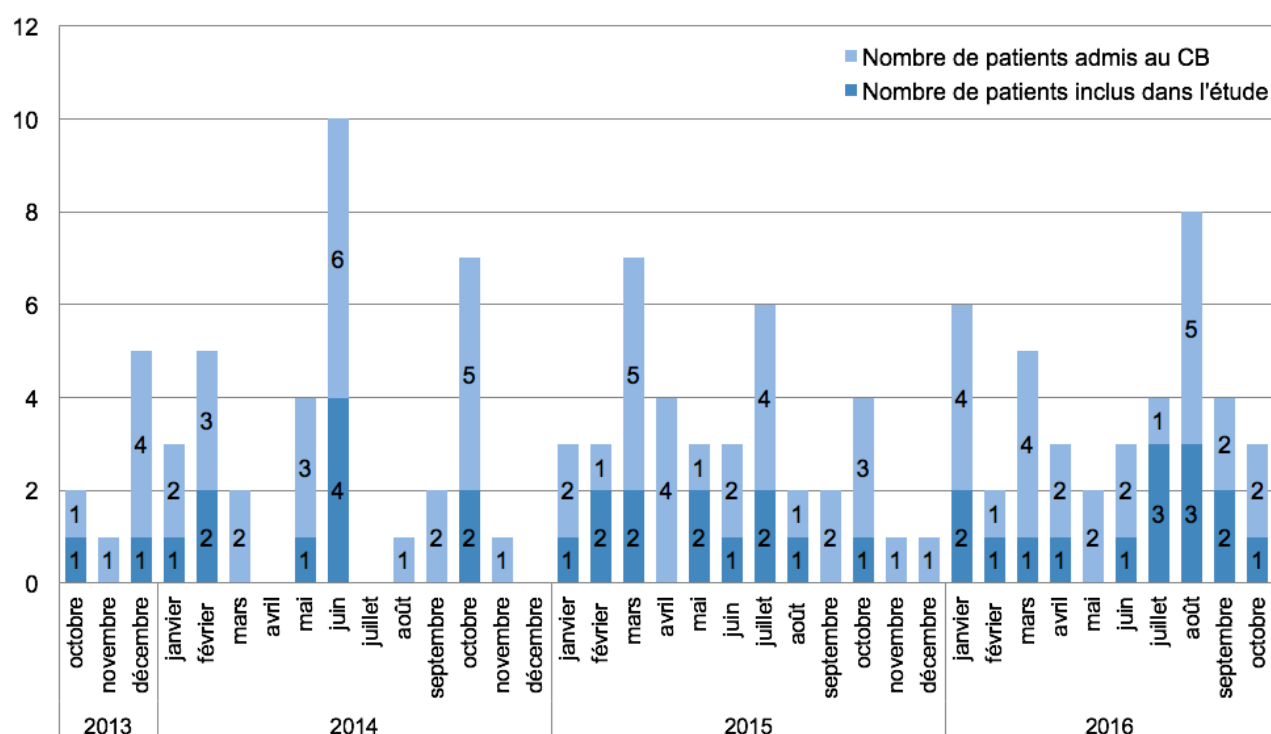


Figure 8 : Nombre d'admissions au CB (n=83) et nombre d'inclusions dans l'étude (n=39)

Parmi les 39 patients brûlés inclus dans l'étude, 6 n'ont pas été admis directement au CB du CHUV. La **Table 12**, ci-dessous, indique les délais avant admission et les raisons de ce retard de prise en charge dans un centre spécialisé pour les brûlures.

Table 12 : Délais de prise en charge entre brûlures et admissions pour les patients de l'étude

ID	Délais	Raisons
4	6 jours	Reste 1 semaine à l'étage avant d'être transféré (sous-estimation de la gravité du cas).
11	1 jour	Prise en charge initiale au HUG puis transfert au CHUV (critères de gravité).
13	1 jour	Patient transféré de l'hôpital de Pontarlier.
16	1 jour	Le patient se présente lui-même aux urgences de Nyon le lendemain de la brûlure. Il est ensuite transféré au CHUV.
17	8 jours	Patiante psychiatrique qui se brûle dans sa chambre du CHUV en mettant le feu à son oreiller *.
26	6 jours	Le patient consulte l'hôpital de Sion 5 jours après la brûlure et est ensuite transféré au CHUV **.

*Contexte psychiatrique ; ** Patient marginal.

2.3.8.2. Episodes infectieux et micro-organismes isolés

Au total, 73 épisodes infectieux ont été répertoriés durant la période de l'étude donnant lieu à une moyenne de 1.9 infections par patient brûlé. Les infections pulmonaires (57.5%) ont été prédominantes (53.4% de pneumonies et 4.1% de trachéo-bronchites) suivies par les infections cutanées (21.9%) (**Figure 9**).

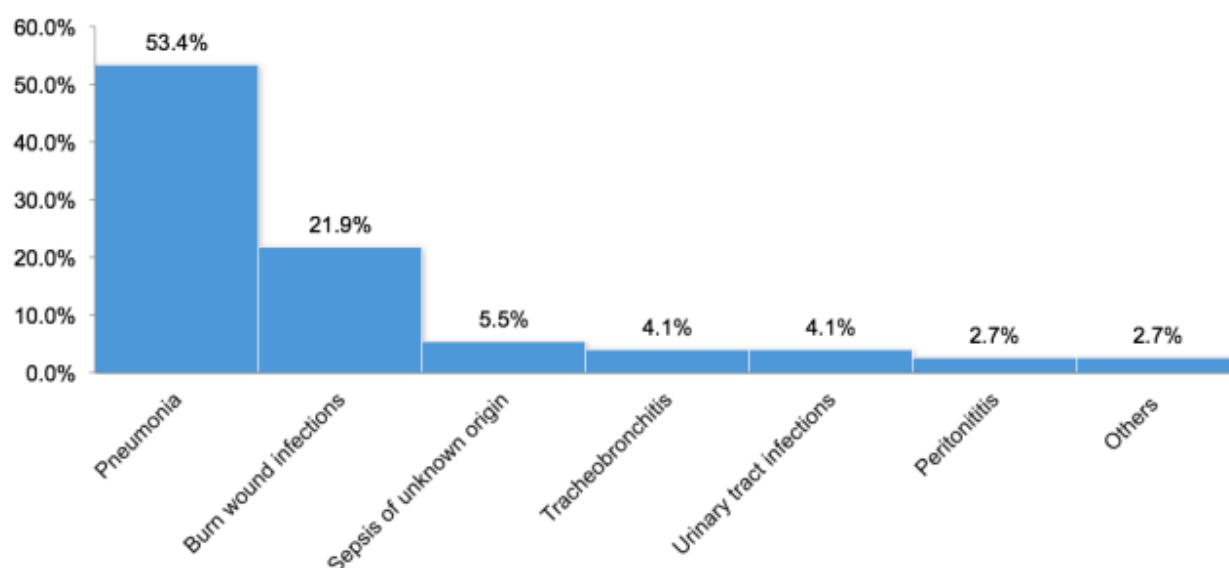


Figure 9 : Infections observées parmi les patients de l'étude

Les différents types de micro-organismes isolés sur la période de l'étude sont présentés dans la **Figure 10**. Les infections à *P. aeruginosa* (11.3%), *S. aureus* (9.7%) et *S. pneumoniae* (6.5%) ont été les plus fréquentes et dans 11 cas (15.1%), le germe responsable de l'infection n'a pas été retrouvé.

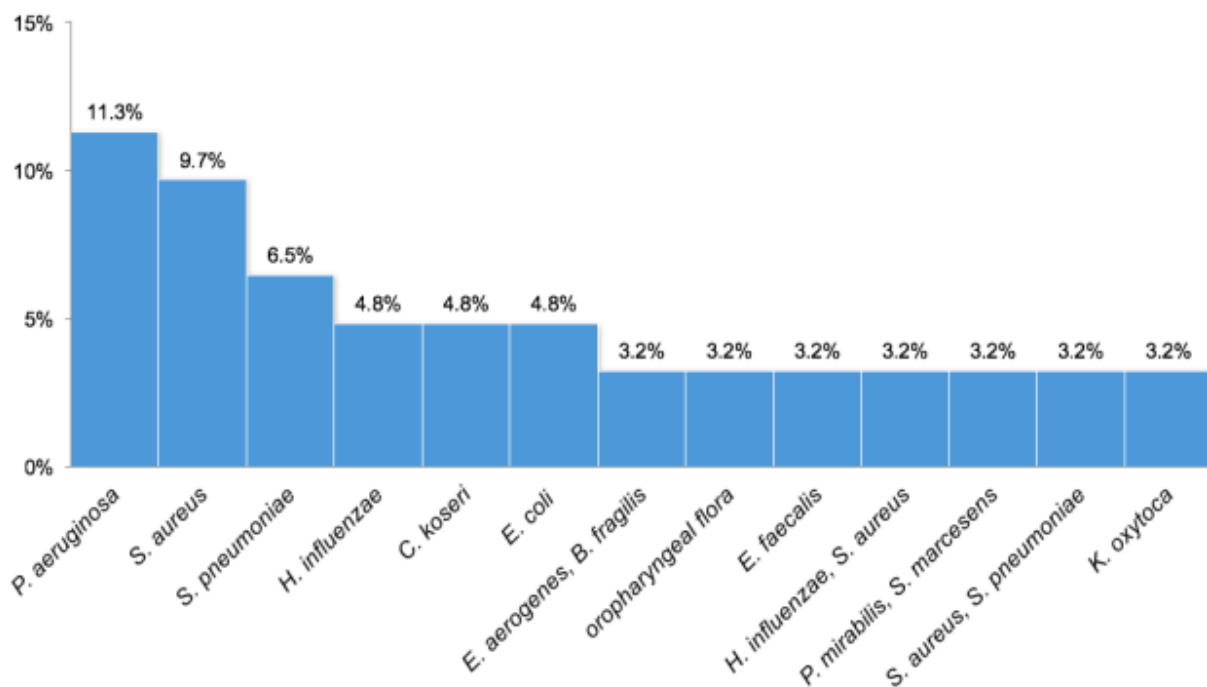


Figure 10 : Répartition des principaux micro-organismes isolés durant la période de l'étude

Notons que parmi les 73 épisodes infectieux documentés, 4 épisodes ont eu pour origine des sites infectieux concomitants (infections de peau brûlée et infections pulmonaires (n=3) ainsi qu'infection cutanée et ischémie du grêle/péritonite (n=1)) et que 2 traitements antibiotiques ont été instaurés à visée prophylactique (prophylaxie post-greffes) chez des patients âgés.

2.3.8.3. *Outcomes* primaires

Au total, 244 taux résiduels ont été prélevés sur la période de l'étude (118 dans le groupe avec TDM systématique et 126 dans le groupe sans TDM) et 9 antibiotiques ont été prescrits et monitorés (représentant un total de 82 cures, 41 cures dans chaque groupe d'étude) :

- Meropenem (27 cures) ;
- Amoxicilline (22 cures) ;
- Pipéracilline-tazobactam et ceftriaxone (12 cures chacun) ;
- Ceftazidime, ertapenem, flucloxacilline et imipenem/cilastatine (2 cures chacun) ;
- Céfazoline (1 cure).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le temps nécessaire pour atteindre la cible prédéfinie entre les 2 groupes d'étude (HR ajusté=1.39 [95%CI: 0.81-2.39], p=0.227, HR non ajusté=1.29 [95%CI: 0.77-2.16], p=0.341).

Toutefois, alors que la proportion de taux résiduels dans la cible était similaire (22/41 [53.7%] dans le groupe avec TDM versus 24/41 [58.5%] pour le groupe sans TDM) entre les 2 groupes au moment du premier taux (et donc avant adaptation pour le groupe avec TDM), l'analyse des taux résiduels suivants a mis en évidence que la proportion de taux dans la cible était statistiquement significativement plus élevée dans le groupe avec intervention (57/77 [74.0%] dans le groupe avec TDM versus 48/85 [56.5%] dans le groupe sans TDM, OR ajusté=2.34 [95%CI: 1.17-4.81], p=0.018, OR non ajusté=2.20 [95%CI: 1.14-4.33], p=0.021).

2.3.8.4. *Outcomes secondaires*

L'analyse des taux hors cibles dans les 2 groupes d'étude a montré que la plupart de ces taux étaient infra-thérapeutiques (69 taux infra-thérapeutiques contre seulement 23 taux supra-thérapeutiques). En comparant les 2 groupes, il a été mis en évidence que le pourcentage de taux infra-thérapeutiques était plus important dans le groupe sans TDM (44/126 [34.9%]) que dans le groupe avec TDM (25/118 [21.2%]) et que la différence observée était statistiquement significative (OR ajusté=0.47 [95%CI: 0.26-0.87], p=0.015, OR non ajusté=0.50 [95%CI: 0.28-0.88], p=0.018).

L'analyse des données a également montré que les patients du groupe avec TDM avaient passé plus de temps dans l'intervalle prédéfini que les patients du groupe sans TDM : 193 jours dans la cible / 297 jours avec traitement antibiotique [65.0%] (groupe avec TDM) versus 171 jours dans la cible / 311 jours avec traitement antibiotique [55.0%] (groupe sans TDM) (OR ajusté=1.64 [95%CI: 1.16-2.32], p=0.005, OR non ajusté=1.52 [95%CI: 1.10-2.11], p=0.012). Les taux résiduels des patients bénéficiant d'un TDM systématique étaient également plus souvent dans la cible quelle que soit la sévérité de la brûlure (TBSA <20%, TBSA 20-40%, TBSA 41-60%) (χ^2 , p=0.004).

Toutefois, la durée des traitements antibiotiques était la même entre les 2 groupes d'étude (7 jours [4.5; 9]) et la consommation en antibiotiques (calculée en DDJ) était également comparable. Finalement, aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne la résolution des épisodes infectieux (33 épisodes traités avec succès / 36 épisodes infectieux [91.7%] dans le groupe avec TDM versus 30 épisodes traités avec succès / 31 épisodes infectieux [96.8%] dans le groupe sans TDM).

Ainsi, nos résultats démontrent que le TDM est une intervention efficace pour contrecarrer la variabilité PK observée chez les patients hospitalisés en unité spécialisée suite à une brûlure et diminuer les sous-dosages en antibiotiques. Il est maintenant important que d'autres études soient menées afin d'évaluer si le TDM permet également d'avoir un impact sur le devenir clinique des infections et l'émergence des résistances au sein de cette population.

3. ARTICLES PUBLIES

Article 1

Effective treatment of invasive *Aspergillus fumigatus* infection using combinations of topical and systemic antifungals in a severely burned patient.

Fournier A, Pantet O, Guerid S, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Hauser PM, Marchetti O, Fontanella S, Letovanec I, Ravat F, Berger MM, Pannatier A, Voirol P, Que YA.

J Burn Care Res. 2015 Mar-Apr; 36(2): e85-9.

Résumé :

Introduction :

De nos jours, le taux de survie des patients atteints d'aspergillose invasive réfractaire demeure faible malgré la disponibilité de nouvelles thérapies antifongiques combinées. Par ailleurs, une augmentation dans l'incidence des infections fongiques a été observée chez les patients brûlés avec un taux de morbidité et de mortalité pouvant aller jusqu'à 33% pour les infections à *Aspergillus*.

Méthode :

Nous rapportons un cas d'infection cutanée invasive à *Aspergillus fumigatus* chez un patient sévèrement brûlé (TBSA 92%) hospitalisé au sein de notre hôpital ainsi que les modalités de traitement que nous avons été amenés à choisir.

Résultats :

L'infection a pu être traitée avec succès en utilisant une combinaison topique de terbinafine et de gentamycine (fabrication d'une pommade à base de terbinafine 1% [10 mg/g; 2500 mg de terbinafine] et de gentamycine 0.1% [1mg/g; 250 mg of gentamycine]) associée à une thérapie antifongique systémique à base de voriconazole (320 mg / 12 h) maintenue à des taux plasmatiques entre 2-4 mg/L à l'aide de dosages plasmatiques bihebdomadaires.

Discussion - conclusion

Le traitement topique de terbinafine combiné à une thérapie systémique de voriconazole a permis de contrôler l'infection et de poursuivre les greffes de peau avec succès. A notre connaissance, il s'agissait de la première description de cas décrivant un contrôle efficace d'une infection cutanée sévère à *Aspergillus fumigatus* à l'aide d'une telle combinaison. Ce rapport de cas démontre qu'une approche multimodale est nécessaire pour prendre en charge avec succès les infections difficiles à traiter et potentiellement létales des formes invasives d'aspergilloses chez les patients sévèrement brûlés.

Effective Treatment of Invasive *Aspergillus fumigatus* Infection Using Combinations of Topical and Systemic Antifungals in a Severely Burned Patient

Anne Fournier, MD,*† Olivier Pantet, MD,‡ Samia Guerid, MD,§
Philippe Eggimann, MD,‡ Jean-Luc Pagani, MD,‡ Jean-Pierre Revelly, MD,‡
Philippe M. Hauser, PhD,|| Oscar Marchetti, MD,¶ Sara Fontanella, MD,#
Igor Letovanec, MD,#, François Ravat, MD,** Mette M. Berger, MD, PhD‡
André Pannatier, PhD† Pierre Voirol, PhD*† Yok-Ai Que, MD, PhD‡

The authors describe an invasive *Aspergillus fumigatus* deep-burn wound infection in a severely burned patient that was successfully treated with a combination of topical terbinafine and systemic voriconazole antifungal therapy. To our knowledge, this is the first case report describing the effective control of an invasive deep-burn wound infection using this combination. (J Burn Care Res 2015;36:e85–e89)

Patients with severe burns (>60% of the TBSA) bear a high risk of developing invasive burn wound infections that can lead to generalized sepsis, multiorgan dysfunction, and, eventually, death. According to a recent epidemiological study, sepsis is responsible for 75% of all deaths after burn trauma.¹ Invasive aspergillosis primarily occurs in the lungs of immunocompromised patients, from where it may disseminate into other tissues.^{2,3} Less commonly, invasive aspergillosis may be found in mildly immunocompromised patients, such as corticosteroid-treated chronic obstructive pulmonary disease patients and surgical patients, including surgically treated burn victims.^{4–6} Definitive diagnosis of invasive aspergillosis usually requires both histological evidence and positive cultures of *Aspergillus fumigatus*.⁷ The recent advent of galactomannan antigen assay has permitted a more efficient diagnosis of aspergillosis.^{7,8} Voriconazole, a second-generation triazole, has greatly improved the treatment of invasive

aspergillosis.³ Owing to its improved efficacy and reduced toxicity, voriconazole is currently the drug of choice over amphotericin B.^{3,9,10} Despite recent advances in developing combination antifungal therapies, the survival rates of refractory cases of invasive aspergillosis are quite low.¹¹ In addition, an increased incidence of fungal infections has been observed among severely burned patients,^{12,13} with *Aspergillus* infections resulting in particularly high morbidity and mortality rates up to 33%.^{5,6,14} This increase may be linked to the focused management of bacterial burn wound infections with topical and systemic antibacterial agents.^{12,13} Here, we describe the feasibility of treating successfully an invasive *A. fumigatus* deep-burn wound infection in a patient with 80% full-thickness TBSA burn with a combination of topical terbinafine and systemic voriconazole administration.

CASE REPORT

A 33-year-old man weighing 74.8 kg was admitted 1 hour after an accidental blast for 92% TBSA (80% full-thickness) burns and inhalation syndrome. On admission, escharotomies were required on the patient's neck, thorax, abdomen, upper, and lower limbs. Initial resuscitation resulted in acute abdominal compartment syndrome, which required same-day laparotomy. Rhabdomyolysis and acute renal failure, linked to the severity of the shock, necessitated long-lasting continuous renal replacement therapy. After the initial resuscitation phase, hydrotherapy and

From the *Service of Pharmacy, ‡Service of Intensive Care Medicine, §Service of Plastic and Reconstructive Surgery, ||Institute of Microbiology, ¶Service of Infectious Diseases, and #Service of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Switzerland; **Centre des Brûlés, Centre Hospitalier St. Joseph et St Luc, Lyon, France; and †School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne.

Address correspondence to Yok-Ai Que, MD, PhD, Service of Intensive Care Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, BH08-624, 1011, Lausanne, Switzerland.

Copyright © 2014 by the American Burn Association
1559-047X/2015

DOI: 10.1097/BCR.0000000000000143

surgical debridement were started after abdominal closure on day 7. Persistent digestive tract malabsorption precluded the oral administration of nutrients and medications; therefore, parenteral administration was used. The patient's burn wounds were covered with silver sulfadiazine and pig skin as a skin substitute.

On day 15, the patient presented with an increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (fever 39.3, leukocytes 19.1 g/L, tachycardia 122 bpm, and hyperventilation) associated with an increased requirement in vasoactive drug (94 µg/min norepinephrin) in the context of a nosocomial septic shock. The origin was a deep-burn wound infection (10^3 colony forming units per gram of tissue of *Enterococcus gallinarum* [AmpS, AmoxS, Amox/clavS, Pip/TazoS, ImipenemS, VancoR, TeicoS], *Enterococcus faecium* [no profile of resistance], and *Enterococcus faecalis* [No profile of resistance]) that was treated using a combination of piperacillin-tazobactam, amikacin, and vancomycin. Piperacillin-tazobactam was empirically changed to meropenem on day 21 after a relapse of the septic shock, characterized by an increase in the need of vasoactive drug (57 µg/min norepinephrin). No infection focus was identified. Despite the empirical addition of caspofungin (70mg loading dose, then 50 mg once daily) to the antibiotic

regimen on day 25, the patient remained septic. On day 28, a quantitative bilateral arm burn wound biopsy showed more than 30 colonies of *A. fumigatus* infection. A rise in galactomannan titers (routinely assessed according to local guidelines; Figure 1) with positive skin histology (Figure 2, periodic acid schiff staining and Gomori methenamine-silver staining) confirmed invasive aspergillosis.⁷ From day 27, caspofungin was switched to intravenous voriconazole (320mg/12 hours),³ which was maintained at blood levels of 2 to 4mg/L (20 × minimum inhibitory concentration [MIC], Table within Figure 1) and was assessed by therapeutic drug monitoring twice weekly.¹⁵

To ensure the local control of *Aspergillus* burn wound infection and allow further grafting of cultured keratinocytes,¹⁶ an anti-*Aspergillus* topical treatment was applied once daily from day 40 to day 190. Topical preparations of amphotericin B and voriconazole were not commercially available, and the delivery time of active ingredients was outside the time constraints. Therefore, the MICs of alternative fungicides were determined (Table within Figure 1). The MIC of terbinafine was lower than expected,¹⁷ and 1% terbinafine cream (Lamisil®; Novartis, Basel, Switzerland) was applied to the patient's wounds. The skin grafts failed due to a

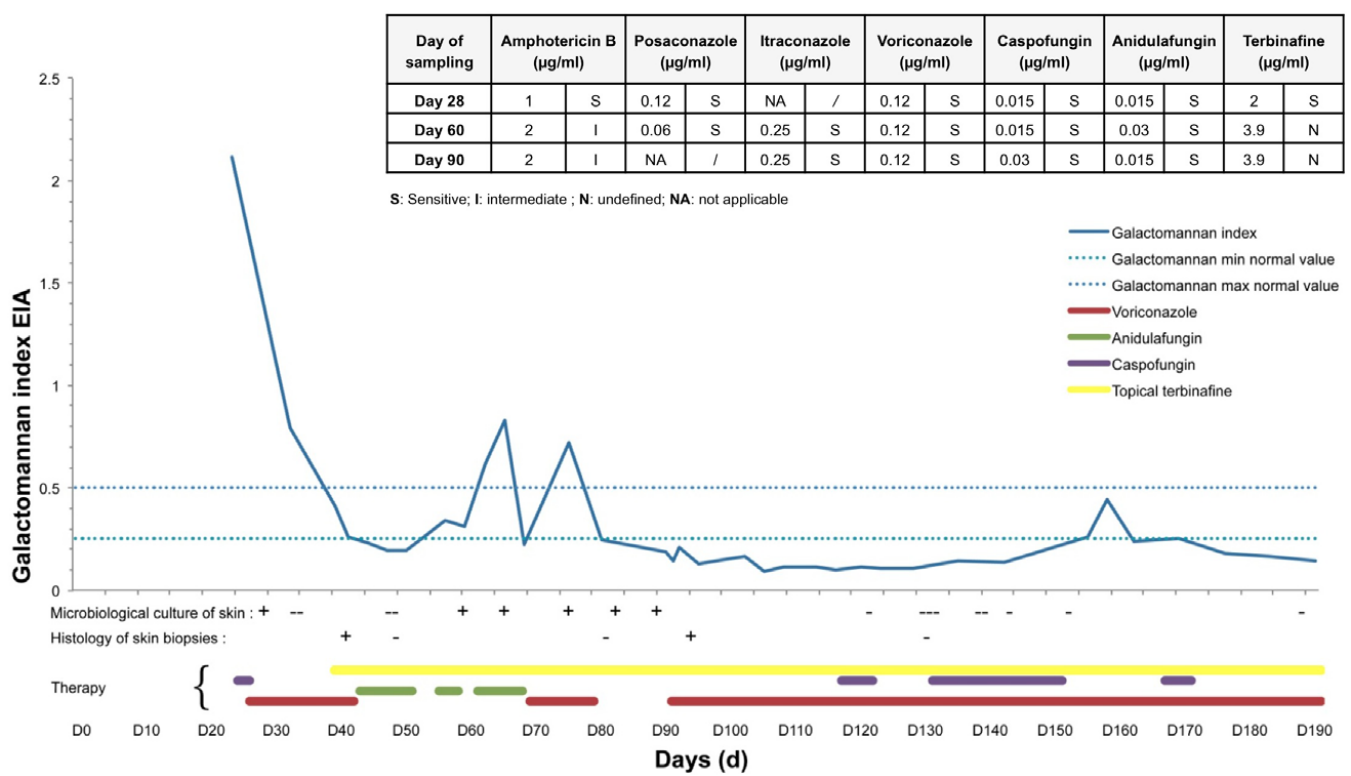


Figure 1. Galactomannan antigen assay, antifungal treatments, and minimum inhibitory concentrations of antifungals over-time. Galactomannan antigen assays are routinely performed twice weekly among severely burn patients. As a surveillance of burn wound infections, microbiological culture of skin biopsies are routinely performed at least once weekly, more if clinical sign of infections.^{32,33} EIA: enzyme immunoassay.

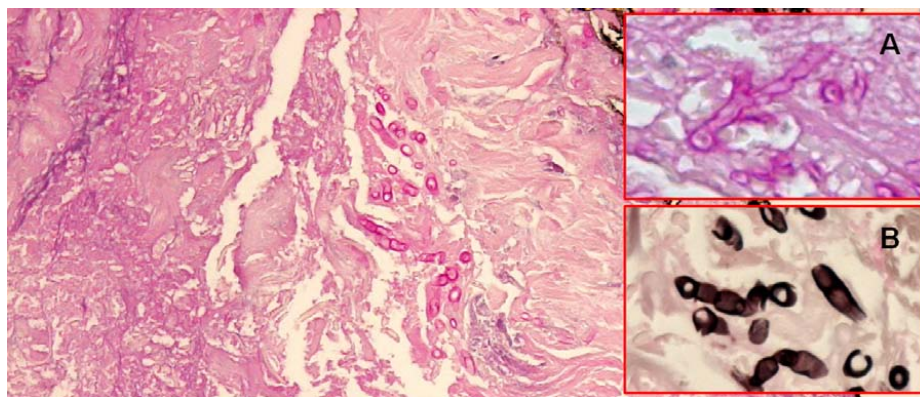


Figure 2. Burn wound histology of invasive aspergillosis. Arm biopsy, fibro-adipose tissue with fungal hyphae (periodic acid schiff staining, original magnification 200×). A. *Aspergillus* spp. hyphae tend to branch dichotomously at acute angles of approximately 45° (periodic acid Schiff staining, original magnification 600×), (B) fungal hyphae are demonstrated by silver stains (Gomori methenamine-silver stain, original magnification 400×).

concomitant *Enterococcus* spp. burn wound infection. Consequently, to control both infections, we used a locally compounded cream (hospital pharmacy) of 250 g of 1% terbinafine (10 mg/g; 2500 mg of terbinafine) and 250 g of 0.1% gentamicin ointment (1 mg/g; 250 mg of gentamicin). This topical treatment, combined with systemic voriconazole and vancomycin, controlled the burn wound infection and facilitated successful skin grafting. Both galactomannan antigen assays and surveillance wound biopsies became negative for *A. fumigatus* since day 120.

On day 43, intravenous voriconazole treatment was discontinued due to signs of hepatic toxicity (ie, severe cholestasis and cytolysis from day 43 to day 65) despite the blood levels within the therapeutic range.^{18,19} We combined the terbinafine and gentamicin topical treatment with intravenous anidulafungin, which had a very low MIC, as a maintenance therapy (Table within Figure 1) and reported to have less hepatic toxicity.^{20,21} On day 70, anidulafungin was switched to voriconazole administration in order to treat a breakthrough invasive aspergillosis infection, as indicated by both positive galactomannan antigen assay and skin biopsy. The MICs remained unchanged (Table within Figure 1). On day 76, voriconazole administration was again ceased due to recurrent severe cholestasis (and cytolysis from day 74 to day 85) despite blood levels within the therapeutic range, but topical terbinafine treatment was continued. From day 92, improved liver function and recovery of the digestive tract functioning permitted the oral administration of voriconazole as maintenance therapy, under close monitoring of liver function and therapeutic drug monitoring. Both galactomannan antigen assays and skin biopsies remained negative with this therapy. The patient showed no recurrence of aspergillosis while receiving topical terbinafine and systemic voriconazole maintenance therapy.

Due to the extent of burns potentially infected, we preferred not to interrupt the anti-*Aspergillus* treatment. Concomitant empirical treatment with caspofungin was introduced from day 132 to day 152 and from day 168 to day 172 for a probable breakthrough invasive candidiasis suspected on the basis of a persistent sepsis and a rise in both mannan antigens and mannan antibodies.

He presented several severe *Pseudomonas aeruginosa* infections (ventilator-associated pneumonia: days 121 and 169; ascites fluid infection: day 179) and a stercoral peritonitis on day 157. He eventually died on day 214 from a refractory septic shock and multiple organ failure due to a pan-resistant *P. aeruginosa* ventilator-associated pneumonia.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first known successful control of an invasive *A. fumigatus* deep-burn wound infection by using the combination of topical terbinafine and systemic voriconazole treatments. Literature about combination of systemic and topical antifungals therapy in order to treat *A. fumigatus* is scarce and consists mainly of case reports, such as combination of oral posaconazole with topical amphotericin B,²² oral itraconazole with topical amphotericin B,²³ or combined oral and topical voriconazole.²⁴ The combination of voriconazole and terbinafine was only reported by Krishnan-Natesan et al²⁵ for the successful treatment of a primary cutaneous *Aspergillus ustus* infection in an immunocompromised patient.

The invasive aspergillosis, suspected via galactomannan antigen assay was confirmed by skin biopsy. This dual monitoring was essential for successful skin grafting while the patient was under anidulafungin maintenance therapy. Such rigorous monitoring allowed the early detection and treatment of

any invasive aspergillosis infection breakthrough. Voriconazole-induced hepatotoxicity, which has been previously described,^{26,27} initially precluded its use at maintenance therapy. Although not Food and Drug Administration-approved in this indication, anidulafungin was used instead of other echinocandins or amphotericin B to treat the patient's breakthrough aspergillosis, due to severe liver and kidney dysfunction. However, despite a very low MIC, the observed relapse under anidulafungin maintenance therapy could have been expected, since echinocandins are not recommended as monotherapy for the treatment of invasive aspergillosis.⁷ We certainly cannot rule out the synergy between caspofungin and voriconazole (eg, between days 132 to 152 and days 168 to 172), but galactomannans began normalizing before caspofungin was added (Figure 1).

Topical antibacterial treatments of burn wound proved very effective to decrease the burden of Gram-negative bacterial infections.^{12,13,28} Reports describing successful topical treatments of burn wound fungal infections in general and burn wound aspergillosis are uncommon. Polyenes were successfully used to treat burn wound infections in four patients²⁹ and were used as salvage therapy for empyema in one patient.²² In one pediatric patient, voriconazole solution was used for cutaneous aspergillosis treatment after bone marrow transplant.³⁰ The severity of the initial presentation warranted a combination of systemic and topical antifungal treatment in our patient. Moreover, the presence of a breakthrough infection under echinocandins in a patient with severe liver impairment justified the maintenance of the combination of topical terbinafine and oral voriconazole. This combination appeared to be a very effective treatment and allowed further successful grafting.

Although terbinafine is primarily used for skin and nail infections, terbinafine may also be useful to treat invasive aspergillosis, alone or in combination with triazoles and other antimicrobials, such as gentamicin.³¹ Terbinafine is commercially available as a cream and is easy to apply. It was well tolerated locally by cultured keratinocytes. Moreover, it can be easily combined with aminoglycoside, if needed, in the case of concomitant bacterial infections. We did not observe any significant increase in the strain MIC, despite prolonged application.

This case report demonstrates that a multimodal strategy is recommended to successfully manage difficult-to-treat, potentially lethal, invasive forms of aspergillosis in severely burned patients. We achieved an effective treatment by combining an aggressive diagnostic approach (antigen assay and biopsy) with

long-lasting topical—terbinafine—and systemic—voriconazole—anti-*Aspergillus* therapies.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Pierre Pavie for his contribution in the manufacturing of the compounded cream and Sophie Chevalley for MICs determination.

REFERENCES

- Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN. Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:389–97.
- Eggimann P, Chevrolet JC, Starobinski M, et al. Primary invasive aspergillosis of the digestive tract: report of two cases and review of the literature. *Infection* 2006;34:333–8.
- Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870–84.
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;45:205–16.
- Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns* 2008;34:1108–12.
- Ballard J, Edelman L, Saffle J, et al; Multicenter Trials Group, American Burn Association. Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. *J Burn Care Res* 2008;29:213–21.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.
- Flückiger U, Marchetti O, Bille J, et al; Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006;136:447–63.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408–15.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
- Hatipoglu N, Hatipoglu H. Combination antifungal therapy for invasive fungal infections in children and adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:523–35.
- Becker WK, Cioffi WG Jr, McManus AT, et al. Fungal burn wound infection. A 10-year experience. *Arch Surg* 1991;126:44–8.
- Nash G, Foley FD, Goodwin MN Jr, Bruck HM, Greenwald KA, Pruitt BA Jr. Fungal burn wound infection. *JAMA* 1971;215:1664–6.
- Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 2007;245:978–85.
- Decosterd LA, Rochat B, Pesse B, et al. Multiplex ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human

- plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5303–15.
16. Koch N, Erba P, Benathan M, Raffoul W. New developments in skin reconstruction—cell cultures and skin substitutes plus review of the literature. *Ann Burns Fire Disasters* 2010;23:131–6.
17. Moore CB, Walls CM, Denning DW. *In vitro* activities of terbinafine against *Aspergillus* species in comparison with those of itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1882–5.
18. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol* 2006;6:6.
19. Seyedmousavi S, Mouton JW, Verweij PE, Brüggemann RJ. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole for invasive aspergillosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:931–41.
20. Vazquez JA. Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. *Clin Ther* 2005;27:657–73.
21. Vazquez JA. The safety of anidulafungin. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:751–8.
22. Purohit M, Guleri A, Zacharias J. Salvage therapy with topical antifungal for *Aspergillus fumigatus* empyema complicating extrapleural pneumonectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:518–9.
23. Nakamura Y, Shirai M, Hayakawa H, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis successfully diagnosed, treated, and followed by ultrathin bronchoscope. *Mycoses* 2008;51:86–8.
24. Thiel MA, Zinkernagel AS, Burhenne J, Kaufmann C, Haefeli WE. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:239–44.
25. Krishnan-Natesan S, Chandrasekar PH, Manavathu EK, Revankar SG. Successful treatment of primary cutaneous *Aspergillus ustus* infection with surgical debridement and a combination of voriconazole and terbinafine. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:443–6.
26. Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012;55:381–90.
27. Solís-Muñoz P, López JC, Bernal W, et al. Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction. *J Infect* 2013;66:80–6.
28. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. *World J Surg* 1998;22:135–45.
29. Barret JP, Ramzy PI, Hegggers JP, Villareal C, Herndon DN, Desai MH. Topical nystatin powder in severe burns: a new treatment for angioinvasive fungal infections refractory to other topical and systemic agents. *Burns* 1999;25:505–8.
30. Klein KC, Blackwood RA. Topical voriconazole solution for cutaneous aspergillosis in a pediatric patient after bone marrow transplant. *Pediatrics* 2006;118:e506–8.
31. Schiraldi GF, Cicero SL, Colombo MD, et al. Refractory pulmonary aspergillosis: compassionate trial with terbinafine. *Brit J Dermatology* 1996;134:25–9; discussion 39–40.
32. Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C, et al; Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures (SFETB). Antibiotics and the burn patient. *Burns* 2011;37:16–26.
33. Gibran NS; Committee on Organization and Delivery of Burn Care, American Burn Association. Practice Guidelines for burn care, 2006. *J Burn Care Res* 2006;27:437–8.

Article 2

Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients.

Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, Pannatier A, Voirol P, Que YA.

Burns. 2015 Aug; 41(5): 956-68.

Résumé :

Introduction : Le choix d'une posologie empirique adéquate pour traiter les infections chez les patients brûlés est une tâche difficile de par l'extrême variabilité qui réside dans la pharmacocinétique des médicaments administrés dans cette population. Le suivi thérapeutique des médicaments apparaît comme un outil d'aide à la prescription et à l'implémentation de recommandations de prescription pour choisir une posologie empirique initiale appropriée. Le but de cette étude a été d'évaluer si l'introduction graduelle d'un suivi thérapeutique des médicaments a modifié les prescriptions empiriques de meropenem et d'imipenem/cilastatine au sein du centre des brûlés (CB) de notre hôpital.

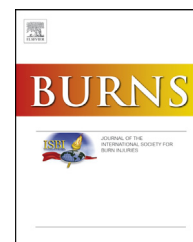
Méthode : L'utilisation de l'imipenem/cilastatine et du meropenem a rétrospectivement été évaluée au sein de notre CB de 5 lits. Les données de tous les patients brûlés admis entre 2001 et 2011 ont été extraites de notre système informatique et pour chaque patient recevant un de ces 2 carbapénèmes, les épisodes d'infection ont été revus et scorés en suivant des critères prédéfinis. Les taux résiduels ont exclusivement été utilisés. Avant mai 2007, le suivi thérapeutique des médicaments était seulement disponible sur demande spéciale dans notre hôpital. Le suivi thérapeutique des médicaments en temps-réel est apparu en juin 2007 mais un seul jour par semaine initialement. Il a fallu attendre 2010 pour que ce suivi se généralise et soit disponible 4 jours par semaine.

Résultats : Trois cent soixante-cinq patients ont été hospitalisés au CB du CHUV durant la période de l'étude et 229 (62.7%) ont reçus des antibiotiques (dont 109 patients avec carbapénèmes). Sur 23 dosages résiduels d'imipenem/cilastatine, aucun n'a dépassé la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique visé et 11 (47.8%) ont donné lieu à des dosages infra-thérapeutiques. Une corrélation entre le nombre de demande de dosages et la dose journalière d'imipenem/cilastatine a été observée ($R=0.7$). En ce qui concerne le meropenem, autant de dosages résiduels se sont retrouvés au-dessus et au-dessous de la cible. Ainsi, l'introduction du TDM en temps-réel a modifié la dose empirique de l'imipenem/cilastatine mais non pas celle du meropenem.

Discussion - conclusion : La disponibilité du TDM en temps-réel pour les carbapénèmes a modifié de manière significative la dose journalière empirique d'imipenem/cilastatine prescrite dans notre CB. De nouvelles études sont maintenant attendues afin d'évaluer l'impact, au niveau individuel, d'une adaptation par TDM sur le devenir des infections chez les patients brûlés.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/burns

Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients



Anne Fournier^{a,b,1}, Philippe Eggimann^{c,1}, Jean-Luc Pagani^c,
Jean-Pierre Revelly^c, Laurent A. Decosterd^d, Oscar Marchetti^e,
André Pannatier^a, Pierre Voirol^{a,b,1}, Yok-Ai Que^{c,1,*}

^aService of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^bSchool of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

^cService of Intensive Care Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^dService of Biomedicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^eService of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 5 January 2015

Keywords:

Carbapenems

Therapeutic drug monitoring

Burn

Critical care

Infection

ABSTRACT

Purpose: Adequate empirical antibiotic dose selection for critically ill burn patients is difficult due to extreme variability in drug pharmacokinetics. Therapeutic drug monitoring (TDM) may aid antibiotic prescription and implementation of initial empirical antimicrobial dosage recommendations. This study evaluated how gradual TDM introduction altered empirical dosages of meropenem and imipenem/cilastatin in our burn ICU.

Methods: Imipenem/cilastatin and meropenem use and daily empirical dosage at a five-bed burn ICU were analyzed retrospectively. Data for all burn admissions between 2001 and 2011 were extracted from the hospital's computerized information system. For each patient receiving a carbapenem, episodes of infection were reviewed and scored according to predefined criteria. Carbapenem trough serum levels were characterized. Prior to May 2007, TDM was available only by special request. Real-time carbapenem TDM was introduced in June 2007; it was initially available weekly and has been available 4 days a week since 2010.

Results: Of 365 patients, 229 (63%) received antibiotics (109 received carbapenems). Of 23 TDM determinations for imipenem/cilastatin, none exceeded the predefined upper limit and 11 (47.8%) were insufficient; the number of TDM requests was correlated with daily dose ($r = 0.7$). Similar numbers of inappropriate meropenem trough levels (30.4%) were below and above the upper limit. Real-time TDM introduction increased the empirical dose of imipenem/cilastatin, but not meropenem.

* Corresponding author at: Service of Intensive Care Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne, Switzerland. Tel.: +41 079 556 55 76; fax: +41 21 314 30 45.

E-mail address: yok-ai.que@chuv.ch (Y.-A. Que).

¹ These authors contributed equally to this manuscript.

Abbreviations: ABA, American Burn Association; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant; MIC, minimum inhibitory concentration; TBSA, total body surface area; TDM, therapeutic drug monitoring.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.01.001>

0305-4179/© 2015 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

Conclusions: Real-time carbapenem TDM availability significantly altered the empirical daily dosage of imipenem/cilastatin at our burn ICU. Further studies are needed to evaluate the individual impact of TDM-based antibiotic adjustment on infection outcomes in these patients.

© 2015 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

1. Introduction

Sepsis is the major cause of morbidity and mortality in burn patients. Burn shock and respiratory failure, previously regarded as the major causes of mortality, have progressively been replaced by consideration of sepsis and multiple organ failure as primary causes [1,2]. Treatment failure commonly occurs several weeks, or even months, after injury as a consequence of sepsis, frequently caused by multidrug-resistant (MDR) microorganisms [2–4]. The introduction of early surgery combined with topical and systemic antibiotherapy has dramatically improved survival of sepsis after burn trauma, but further improvement has been limited by the rapid emergence of difficult-to-treat MDR bacteria [5–7].

The correct prescription of anti-infective agents is a potential means of hindering the steady increase in MDR microorganism infections. Major hemodynamic and metabolic changes induced by burn trauma considerably alter important pharmacokinetic parameters [8]. In addition, burn trauma patients usually experience large fluid shifts among intravascular, intercellular, and intracellular compartments, and are often hypoalbuminemic and proteinemic. Moreover, they present with a profoundly modified metabolism, especially with regard to liver and kidney functions [9]. All of these aspects render burn victims highly susceptible to the under- and overprescription of anti-infective agents [10–13].

Several studies demonstrated that therapeutic drug monitoring (TDM) has improved antibiotic prescription in different populations of hospitalized patients, including critically ill patients [13–19]. Studies focusing specifically on burn patients are scarce, and no recommendation has been established regarding empirical initial doses of anti-infective agents in burn victims [10,20–23].

Over the last decade, TDM has gradually evolved in our institution to an automated multiplex assay performed by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [24,25]. This approach has dramatically improved its availability. In this context, we retrospectively evaluated whether these changes impacted imipenem/cilastatin and meropenem prescription in our burn intensive care unit (ICU). Therefore, the objective of this study was to determine the impact of TDM upon the appropriateness of carbapenem dosage in a burn ICU.

2. Material and methods

2.1. Study design and setting

We retrospectively analyzed imipenem/cilastatin and meropenem use between 2001 and 2011 at a five-bed Swiss tertiary

reference burn ICU nested in a 32-bed medicosurgical ICU. This study was approved by the Institutional Review Board of the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and the Ethics Committee of the State of Vaud, Switzerland.

2.2. Data collection

All patients admitted to the burn ICU were included in the study. Age, gender, burn characteristics [total body surface area (TBSA) burned], and Ryan score [26] were collected from medical records for each burn patient hospitalized between January 2001 and December 2011. Data regarding antibiotic administration, including date and time of administration, molecule type, and dose administered, were extracted from our computerized information system (Metavision; IMDsoft, Tel Aviv, Israel). Medical records were screened in order to assess major adverse events such as seizures.

2.3. Characterization of infection episodes

For each patient receiving a carbapenem, two experts from the burn ICU reviewed episodes of infection and scored them according to the predefined criteria (see Supplemental Information for details). *Infection severity* (sepsis, severe sepsis, septic shock) was diagnosed according to criteria proposed by the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society International Sepsis Definitions Conference [27] and adapted for burn patients according to the 2007 American Burn Association (ABA) criteria [28]. *Infection sites* were defined according to criteria published by Garner et al. [29] and Calandra and Cohen [30]. Burn wound infections were defined according to the ABA consensus criteria [28]. *Community-acquired infection* was defined as infection manifesting before or within 48 h after hospital admission, and *nosocomial infection* was defined as infection manifesting at least 48 h after hospital admission. An infection was deemed *microbiologically documented* when a sample collected within a time window ranging from 24 h before to 48 h after the onset of antibiotic therapy yielded a positive culture with pathogenic or potentially pathogenic bacteria.

2.4. Antimicrobial treatment

During the study period, our burn ICU had no antibiotic stewardship program; all prescriptions and TDM requests were at the physicians' discretion. Carbapenem manufacturers' recommendations (imipenem/cilastatin, 500 mg infused over 30 min every 6 h; meropenem, 1 g infused over 30 min every 8 h) were adapted to calculated glomerular filtration rates (derived from age, gender, total body weight,

Table 1 – Characteristics of burn patients receiving carbapenems.

	2001–2011 (n = 109)	Patients with TDM (n = 27)	Patients without TDM (n = 82)	P
Demographics				
Age, years [median (P25; P75)]	46.00 (29.00; 59.00)	50.00 (27.00; 58.00)	43.50 (29.75; 62.25)	0.6798
Sex, male (n, %)	61 (56.0)	15 (55.6)	46 (56.1)	1.0000
Burn characteristics				
TBSA [median (P25; P75)]	30.00 (20.00; 46.50)	47.00 (38.00; 70.00)	25.00 (18.00; 40.00)	<0.0001
<20% (n, %)	26 (23.9)	1 (3.7)	25 (30.5)	
20–40% (n, %)	48 (44.0)	7 (25.9)	41 (50.0)	
41–60% (n, %)	23 (21.1)	10 (37.0)	13 (15.8)	
>60% (n, %)	12 (11.0)	9 (33.3)	3 (3.7)	
Inhalation (n, %)	55 (50.5)	15 (55.5)	40 (48.8)	0.6582
Ryan Score (mean $\pm$ SD)	1.06 $\pm$ 0.67	1.41 $\pm$ 0.69	0.95 $\pm$ 0.63	
Outcome				
Length of stay [median (P25; P75)]	32.00 (19.00; 53.50)	53.00 (35.00; 78.00)	27.50 (16.00; 47.25)	<0.0001
Burn ICU mortality (n, %)	12 (11.0)	5 (18.5)	7 (8.5)	0.1666
Carbapenems (no. of patients treated)				
Imipenem/cilastatin only (n, %)	48 (44.0)	4 (14.8)	44 (53.7)	
Meropenem only (n, %)	38 (34.9)	12 (44.4)	26 (31.7)	
Both (n, %)	23 (21.1)	11 (40.7)	12 (14.6)	

and serum creatinine level using the Cockcroft-Gault formula) when appropriate.

2.5. Therapeutic drug monitoring

TDM availability differed during the study period. Prior to June 2007, TDM was available only on special request and results were provided within 2 business days; in June 2007, real-time TDM was introduced and results were available within 6 h of sampling, but only once per week. Since January 2010, TDM has been available 4 days per week.

TDM measurement: Prior to 2010, plasma concentrations of imipenem/cilastatin and meropenem were measured separately by high-performance liquid chromatography coupled with ultraviolet detection, using adaptations of previously published methods [31,32]. Since 2010, imipenem/cilastatin and meropenem have been analyzed simultaneously using a multiplex assay by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [24,25]. Cross validation studies have been successfully carried out during the transfer of the HPLC-UV method onto the new LC-MS/MS assay by subjecting calibration and internal quality control samples to parallel analysis. Moreover, our laboratory participates to international external quality control proficiency program for antibiotics, including carbapenems.

2.6. Adjustment of antibiotic prescription

Based on TDM results, antibiotic dosages were adjusted to meet predefined pharmacodynamic targets stratified according to infection severity [33,34]. For all categories of sepsis severity, trough serum levels had to exceed the minimum inhibitory concentration(s) [MIC(s)] of the causative micro-organism(s) or (if not determined) 1 mg/L. In 2009, the recommendations changed; in the absence of MIC determination, trough serum levels had to exceed 2 mg/L in cases of severe sepsis or septic shock [35]. These empirical concentrations were chosen to maintain antibiotic trough levels exceeding the MIC₉₀ [according to the European Committee

on Antimicrobial Susceptibility Testing database [36]] of the most frequently occurring Gram-positive and Gram-negative bacteria isolated at our burn ICU. The upper limit of trough level was set to 8 mg/L for all carbapenems examined, according to our local guidelines.

2.7. Antimicrobial use

For each patient, antibiotic course duration was defined as all consecutive days of the same drug use for treatment of an infection. A drug-free interval of at least 5 days was required to demarcate a separate course of the same drug. We calculated the daily dose of an individual antibiotic by dividing the total cumulative dose administered in one course by the number of days in that course.

2.8. Statistical analysis

Continuous normally and non-normally distributed variables are reported as means $\pm$ standard deviations and medians and interquartile ranges (P25; P75), respectively. Categorical variables are reported as frequencies and percentages. Group differences (patients with and without TDM) were tested using unpaired t-tests for continuous variables with normal distribution and non-parametric tests, such as the Mann–Whitney U-test, for continuous variables with non-Gaussian distribution. The Fisher test was performed to compare baseline characteristics in categorical variables between groups. GraphPad Prism software (version 5.0d; GraphPad Company, San Diego) was used for statistical analysis.

3. Results

3.1. Characteristics of patients and infection episodes

Between January 2001 and December 2011, 365 patients were admitted to the burn ICU. These patients represented a mean of 33 admissions per year, with a yearly minimum of 23 and maximum of 42 patients. A total of 229 (63%) patients received

Table 2 – Infection characteristics among burn patients receiving carbapenems.

	2001–2011 (n = 456)	Episodes of infection with TDM (n = 37)	Episodes of infection without TDM (n = 419)
Severity of infection			
Sepsis	312	20 (54.1)	292 (69.7)
Severe sepsis	86	9 (24.3)	77 (18.4)
Septic shock	58	8 (21.6)	50 (11.9)
Site of infection			
Pulmonary	122	11 (29.7)	111 (26.5)
Burn wound	149	16 (43.2)	133 (31.7)
Catheter	119	6 (16.2)	113 (27.0)
Urinary tract	30	1 (2.7)	29 (6.9)
Digestive	8	1 (2.7)	7 (1.7)
ENT	2	0	2 (0.5)
Other	26	2 (5.4)	24 (5.7)
Infection type			
Community-acquired	35	3 (8.1)	32 (7.6)
Nosocomial	421	34 (91.9)	387 (92.4)

antibiotics, and 109 (30%) of these patients were treated with carbapenems. Forty-eight of the 109 patients received imipenem/cilastatin only, 38 patients received meropenem only, and 23 patients received both molecules (Fig. S1).

The characteristics of the 109 patients receiving carbapenems are shown in Table 1. Patients with TDM were significantly more severely burned (median TBSA, 47% vs. 25%; $p < 0.0001$) and had longer ICU stays (median, 53 vs. 27 days; $p < 0.0001$). We identified 456 infections, including 86 cases of severe sepsis and 58 cases of septic shock, among these patients. Pulmonary, catheter-related, and burn wound infections were most frequent. Characteristics of infection episodes with and without TDM request were similar (Table 2).

3.2. Analysis of infection episodes with at least one TDM determination

Characteristics of infection episodes for which trough serum level of imipenem/cilastatin or meropenem was measured are provided in Tables 3a and 3b, respectively. Among 23 TDM requests performed in 13 infection episodes treated with imipenem/cilastatin, 12 (52.2%) were in the expected range and 11 (47.8%) were insufficient. No measurement exceeded the predefined upper limit. Out of 11 imipenem/cilastatin inappropriate trough levels, dosage adjustment was performed 8 times (73%).

Among 37 TDM requests performed in 23 episodes of infection treated with meropenem, 15 (40.5%) were in the expected range and 22 (59.5%) were inappropriate: 12 (32.4%) were insufficient and 10 (27.0%) exceeded the upper limit. Out of the 22 inappropriate results, 12 prescription changes were realized (55%).

3.3. Adaptation of carbapenem dosage in response to sub- or supra-therapeutic serum levels

3.3.1. Imipenem/cilastatin

Initial imipenem/cilastatin dosages were appropriate in seven and insufficient in six episodes of infection (Fig. 1a). In one of

the latter cases, imipenem/cilastatin was stopped due to de-escalation of initial empirical treatment. Prescription was increased in other five episodes for which initial dosage was insufficient. Repeat TDM was performed in three of these five episodes and in one of the seven episodes with adequate initial imipenem/cilastatin levels. Two of these repeat TDM measurements were adequate and two were insufficient, resulting in further prescription increase. Third determinations confirmed adequate levels in these two cases. In contrast, in the two cases with normal second TDM results, the third measurements were insufficient, warranting further prescription increase. A fourth TDM determination was performed in only one case. Despite a third measurement within the appropriate range, the fourth TDM results were insufficient in this case, resulting in further prescription increase. This adjustment was successful, as indicated by a fifth TDM measurement within the expected range.

3.3.2. Meropenem

In sharp contrast to imipenem/cilastatin, initial meropenem trough levels were high in seven (30.4%) cases (Fig. 1b). In two cases, empirical treatment was stopped in the absence of documented infection. In one case, the prescription was maintained because the patient was receiving continuous veno-venous hemofiltration and had a persistent infection; a third TDM determination showed an adequate trough level. Prescriptions were successfully decreased in the remaining four cases, as confirmed by subsequent TDM in two cases.

In seven (30.4%) cases, initial TDM determined that dosages were insufficient. Prescription modification was evaluated by repeat TDM in four cases; the dosage remained insufficient in one patient, despite a second prescription increase (Fig. 1b).

3.4. Impacts of TDM on empirical daily dose and global antibiotic consumption

We observed different evolutions of carbapenem empirical daily dosages during the study period. No TDM request for imipenem/cilastatin was submitted prior to 2006, and the empirical dosages of these drugs remained unchanged over that period (Fig. 2a). Starting in 2006, the number of TDM requests increased annually in correlation with a gradual increase in empirical daily dose ($R = 0.7$), in accordance with the observation of a high proportion of initially low TDM results and the absence of concentrations exceeding the appropriate range (Fig. 1a).

Few meropenem TDM assessments were performed between 2002 and 2004. Empirical dosage, which was extremely variable during this period, increased markedly in 2005 and 2006, when TDM was not performed. The resumption of TDM in 2007 was associated with a decrease in and stabilization of meropenem empirical dosage (Fig. 2b).

4. Discussion

Between 2001 and 2011, we observed important variations in empirical daily dosages of carbapenems in our burn ICU. Over the same period, TDM practice changed radically at our

Table 3a – Analysis of infection episodes with at least one imipenem/cilastatin TDM determination.

Episode number	Day since admission	Patient informations	Admission year	Severity of infection	Site of infection	Micro-organisms	Day of TDM request since start of antibiotherapy	Trough serum level [mg/l]	Assessment	Change in prescription	Dosage before TDM	Dosage after TDM	Reason for changing/not changing	Creatinine [mmol/L]	Eupuration	Severe adverse events	Infection outcome
#1	D5	♂ 1978 TBSA 41%	2006	Septic shock	Pulmonary	MRSA	D3	1.80	Correct ^a	No	500 mg 4×/d	500 mg 4×/d		91	/		Success
#2	D9	♂ 1988 TBSA 42%	2007	Sepsis	Burn wound and pulmonary	<i>P. aeruginosa</i>	D4	4.50	Correct	Yes	500 mg 4×/d	/	Switch for piperacillin/tazobactam because concomitant <i>E. faecalis</i> urinary tract infection	107	/		Success
#3	D1	♂ 1987 TBSA 65%	2007	Severe sepsis	Pulmonary	MSSA, <i>H. influenzae</i> , <i>S. galactiae</i>	D8	2.50	Correct	Yes	750 mg 4×/d	/	Switch for piperacillin-tazobactam	112	/		Persistent
#4	D51			Sepsis	Catheter infection	MSSA	D4	0.24	Too low	Yes	1 g 4×/d	1 g 5×/d		50	/		Success
#5	D39	♀ 1967 TBSA 50%	2007	Sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i>	D11 D17 D30	0.00 1.60 0.20	Too low Correct Too low	Yes No No	500 mg 4×/d 750 mg 4×/d 750 mg 4×/d	750 mg 4×/d	Stop antibiotic 2 days later because clinical resolution	12 15 22	/ / /		Success
#6	D14	♀ 1957 TBSA 25%	2007	Severe sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i>	D5	0.53	Too low	Yes	500 mg 4×/d	750 mg 4×/d		37	/	Delirium	Success
#7	D5	♂ 1988 TBSA 46%	2008	Septic shock	Pulmonary	<i>P. aeruginosa</i>	D5	1.00	Correct ^a	No	1 g 4×/d	/	Switch for piperacillin-tazobactam because antibiotic resistance to IMI	84	/		Persistent infection under IMI
#8	D38	♂ 1962 TBSA 90%	2009	Sepsis	Digestive	<i>K. pneumoniae</i>	D3 D7 D11	0.29 2.70 0.29	Too low Correct Too low	Yes No No	500 mg 4×/d 750 mg 4×/d 750 mg 4×/d	750 mg 4×/d	Stop antibiotic 2 days later because clinical resolution	55 46 39	/ / /		Success
#9	D54	♀ 1951 TBSA 50%	2009	Severe Sepsis	Primary bacteremia	<i>E. cloacae</i>	D2	5.00	Correct	No	500 mg 4×/d	500 mg 4×/d		63	/	EEG revealed toxico-metabolic encephalopathy	Success
#10	D5	♀ 1956 TBSA 50%	2009	Severe sepsis	Pulmonary	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>	D3	1.60	Too low	No	500 mg 4×/d	Stop	Switch to amoxicillin clavulanate after microbiology results	64	/		Success
#11	D22	♂ 1963 TBSA 43%	2010	Sepsis	Catheter infection	<i>P. aeruginosa</i>	D10	3.50	Correct	No	750 mg 4×/d	750 mg 4×/d	Stop antibiotic the next day because clinical resolution	73	/		Success

Table 3a (Continued)

Episode number	Day since admission	Patient information	Admission year	Severity of infection	Site of infection	Micro-organisms	Day of TDM request since start of antibiotherapy	Trough serum level [mg/l]	Assessment	Change in prescription	Dosage before TDM	Dosage after TDM	Reason for changing/not changing	Creatinine [mmol/L]	Duration	Severe adverse events	Infection outcome
#12	D29	♀ 1992 TBSA 47%	2010	Sepsis	Burn wound	<i>E. faecalis, faecium</i>	D4 D7 D11	0.10 0.80 4.80	Too low Too low Correct	Yes Yes No	500 mg 4×/d 750 mg 4×/d 1000 mg 4×/d	750 mg 4×/d 1000 mg 4×/d	Stop antibiotic the same day because clinical resolution	30 21 25	/ / /		Success
#13	D34	♂ 1983 TBSA 72%	2011	Severe sepsis	Catheter infection	<i>P. aeruginosa</i>	D3 D4 D5 D10 D12	1.00 0.90 2.20 0.40 6.30	Limit (MIC 0.75 mg/ml) Too low Correct Too low Correct	No Yes No Yes No	1000 mg 4×/d	1000 mg 4×/d 750 mg 6×/d 750 mg 6×/d 1000 mg 6×/d	TDM next day	41 44 40 48 84	/		Success

^a Correct according to reference range used at that time (before AAC). TDM inappropriate result.

institution; improved practicality related to the introduction of real-time TDM resulted in an increased number of requests.

The ability of beta-lactam antibiotics to kill bacteria is linked to the free drug time above the MIC [13,37,38]. Detailed analysis of all episodes of infection highlighted major differences in carbapenem trough levels among critically ill burn patients. These serum levels were inappropriate in more than half of cases. According to recommended empirical dosages of imipenem/cilastatin, concentrations were insufficient in about half of cases in which TDM was performed. In contrast, we observed much more variability in meropenem concentrations, with similar proportions of concentrations below and above the appropriate range.

We found that the increase in TDM availability was correlated with modification of empirical dosages of imipenem/cilastatin. When warranted, clinicians increased the dosages of this drug on the basis of serum level in nearly all cases.

Surprisingly, imipenem/cilastatin concentrations remained persistently insufficient in some patients despite frequent dosage adjustments. In contrast, adjustments of meropenem dosages resulted in adequate trough levels in the majority of cases, preventing clinicians from requesting further TDM.

Potential toxicity related to imipenem/cilastatin overdose precluded the use of increased empirical doses until we repetitively found that serum levels were insufficient. For meropenem, the introduction of real-time TDM allowed us to return to usual empirical dosages following increases in 2005 and 2006 for no rational reason.

Evidence in the literature suggests that TDM monitoring is cost-effective for aminoglycosides and vancomycin [39,40]. We believe that this may also be the case for carbapenems in severely burn patients. However, the retrospective design of our study as well as the low number of TDM preclude any analysis.

This study has several limitations. Its retrospective design is a major one. However, our computerized clinical information system allowed us to retrieve all prospectively collected individual data with details of every individual drug administration, including the date, dose, time, and route. We were thus able to avoid the use of defined daily doses, which are normally used to benchmark antibiotic consumption and may mask subtle prescription modifications. The use of trough levels > MIC does not provide full PK parameter data. This approach, which may result in an overshoot of the required drug dose, may be reasonable only when the risk of treatment harm is low relative to inadequate treatment. Finally, as patients were not randomized to a TDM strategy vs. a non-TDM strategy, TDM was performed in more severely ill patients.

In conclusion, the introduction of real-time TDM availability resulted in major alterations in empirical imipenem/cilastatin dosage for critically ill burn patients. Although they belong to the same antibiotic class, the clinical use of imipenem/cilastatin and meropenem appeared to differ dramatically in this patient population. These data suggest that TDM is a useful tool that may have a significant impact on the management of burn patients treated with carbapenems. These findings prompted us to launch a prospective study to

Table 3b – Analysis of infection episodes with at least one meropenem TDM determination.

Episode number	Day since admission	Patient information	Admission year	Severity of infection	Site of infection	Micro-organisms	Day of TDM request since start of antibiotic therapy [mg/l]	Trough serum level [mg/l]	Assessment	Change in prescription	Dosage before TDM	Dosage after TDM	Reason for changing/not changing	Creatinine at time of TDM [μmol/L]	Eupuration	Severe adverse events	Infection outcome
#1	D15	♂ 1982 TBSA 45%	2002	Sepsis	Burn wound and pulmonary	MSSA, <i>A. baumannii</i>	D3	0.29	Too low	Yes	1 g 3×/d	2 g 3×/d		58	/		Success
#2	D7	♀ 1948 TBSA 65%	2003	Septic shock	Catheter infection	<i>E. cloacae</i>	D4	3.74	Correct	Yes	2 g 3×/d	2 g 4×/d	Dosage increased waiting for TDM result (P. aeruginosa Mero S imi R risk of mero R if suboptimal TDM)	66	/		Success
#3	D8			Severe sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	D6	15.00	Too high	Yes	2 g 4×/d	2 g 3×/d		70	/		Success
#4	D13	♀ 1923 TBSA 35%	2004	Septic shock	Cutaneous post grafting	<i>P. aeruginosa</i>	D4	1.40	Correct ^a	No	1 g 2×/d	1 g 2×/d		69	/		Success
#5	D1	♀ 1955 TBSA 22%	2007	/	Suspicion of burn wound	/	D2	2.10	Correct	Yes	2 g 3×/d	1 g 3×/d	Inappropriate antibiotic therapy	51	/		Success
#6	D6	♂ 1988 TBSA 42%	2007	Sepsis	Burn wound and pulmonary	<i>P. aeruginosa</i>	D7	0.24	Too low	No	2 g 3×/d	/	Switch for piperacillin-tazobactam because concomitant E. faecalis urinary tract infection	59	/		Success
#7	D29	♂ 1988 TBSA 46%	2008	Severe sepsis	Pulmonary	<i>P. aeruginosa</i>	D4	0.47	Too low	No	2 g 3×/d	2 g 3×/d	Delayed transmission of result	27	/		Success
							D9 D14	0.24 0.22	Too low Too low	Yes No	2 g 3×/d 2 g 3×/d	2 g 4×/d /	Hepatic toxicity, stop antibiotic 3 days later	31 25	/ /		
#8	D17	♀ 1983 TBSA 70%	2008	Sepsis	Burn wound	<i>E. cloacae</i>	D8 D10 D16	0.24 0.24 0.20	Too low Too low Too low	Yes Yes No	1 g 3×/d 2 g 3×/d 2 g 4×/d	2 g 3×/d 2 g 4×/d /		31 31 33	/ / /		Persistent
#9	D9	♂ 1949 TBSA 80%	2008	Severe sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. cloacae</i>	D3	9.60	Correct ^a	No	2 g 3×/d	2 g 3×/d	Stop antibiotic 2 days later	126	/		Persistent

#10	D47		Septic shock	Pulmonary	<i>E. cloacae</i>	D2	17.20	Too high	No	2 g 2×/d	2 g 2×/d	86	CVVH	Persistent
#11	D23	♀ 1951 TBSA 50%	Sepsis	Pulmonary	<i>P. aeruginosa</i>	D3	5.20	Correct	No	1 g 2×/d	1 g 2×/d	98	/	Success
#12	D35	♀ 1939 TBSA 25%	Sepsis	Urinary	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	D3	2.20	Correct	No	1 g 3×/d	/	90	/	Success
#13	D3	♀ 1941 TBSA 15%	Sepsis	Pulmonary	undetermined	D4	20.80	Too high	No	1 g 2×/d	1 g 2×/d	250	/	Success
#14	D26	♂ 1960 TBSA 38%	Sepsis	Cutaneous post grafting	<i>P. aeruginosa</i>	D9	0.30	Too low	Yes	2 g 3×/d	2 g 4×/d	42	/	Success
#15	D18	♂ 1951 TBSA 90%	Sepsis	Cutaneous post grafting	<i>P. aeruginosa</i>	D2	61.30	Too high	Yes	1 g 3×/d	suspended	398	I-HD	Failure
#16			Sepsis	Pulmonary	<i>P. aeruginosa</i>	D5 D9 D10	9.00 20.70 20.20	Correct ^a Too high Too high	No Yes Yes	suspended 1.5 g 2×/d 500 mg 2×/d	1 g 2×/d 500 mg 2×/d 250 mg 2×/d	586 320 245	I-HD I-HD I-HD	Persistent
#17	D10	♂ 1984 TBSA 22%	Septic shock	Catheter infection	<i>P. aeruginosa</i>	D4 D6	0.30 3.00	Too low Correct	Yes No	2 g 3×/d 1.5 g 4×/d	1.5 g 4×/d 1.5 g 4×/d	73 54	/ /	Persistent
						D7	3.40	Correct	No	1.5 g 4×/d	1.5 g 4×/d	52	/	
#18	D57	♂ 1983 TBSA 72%	Septic shock	Suspicion of VAP documentation and burn wound	No bacterial	D3	15.80	Too high	Yes	2 g 2×/d	1 g 3×/d	156	/	Success
#19	D11	♂ 1941 TBSA 80%	Severe sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i> MDR	D4 D4	9.00 6.00	Correct ^a Correct	No Yes	1 g 3×/d 1 g 3×/d	1 g 3×/d 1 g 2×/d	138 175	/ /	Failure

Under CVVH, repeat TDM

Persistent infection

Switch for piperacillin-tazobactam because of breakthrough infection with carapenem R P. aeruginosa VAP

Switch for piperacillin-tazobactam 2 days later

No infection documented: de-escalation

Acute confusional state

I-HD

I-HD

I-HD

/

/

Switch to Tazobac, P. aeruginosa became meropenem resistant

Level adequate, but dosage decreased to anticipate the effect of a progressing renal failure

Table 3b (Continued)

Episode number	Day since admission	Patient information	Admission year	Severity of infection	Site of infection	Micro-organisms	Day of TDM request since start of antibiotherapy	Trough serum level [mg/l]	Assessment	Change in prescription	Dosage before TDM	Dosage after TDM	Reason for changing/not changing	Creatinine at time of TDM [μmol/L]	Eruption	Severe adverse events	Infection outcome
#20	D4	♂ 1958 TBSA 88%	2011	Septic shock	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i>	D6	13.20	Too high	Yes	1 g 3×/d	1.5 g 2×/d		326	CVWH	EEG with moderate to severe encephalopathy	Success
#21	D15	♀ 1967 TBSA 50%	2011	Severe sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i>	D9	7.20	Correct	No	1.5 g 2×/d	1.5 g 2×/d	MIC 2 mg/L switch to ceftazidime	378	CVWH		Success
							D15	2.70	Correct	No	1.5 g 2×/d	1.5 g 2×/d		212	CVWH		
#22	D15	♀ 1967 TBSA 50%	2011	Severe sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i>	D8	1.00	Too low	No	2 g 3×/j	/	Stop antibiotic 2 days later	53	/		Success
							D6	13.20	Too high	No	2 g 3×/j	/		139	/		
#23	D105	♀ 1953 TBSA 60%	2012	Sepsis	Burn wound	<i>P. aeruginosa</i>	D5	5.90	Correct	No	11 g 2×/d	1 g 2×/d	<i>P. aeruginosa</i> R to meropenem, treatment failure, death	27	/	Acute confusional state	Persistent

CVWH: continuous veno-venous hemofiltration; I-HD: intermittent hemodialysis.

^a Correct according to reference range used at that time (before AAC). TDM inappropriate result.

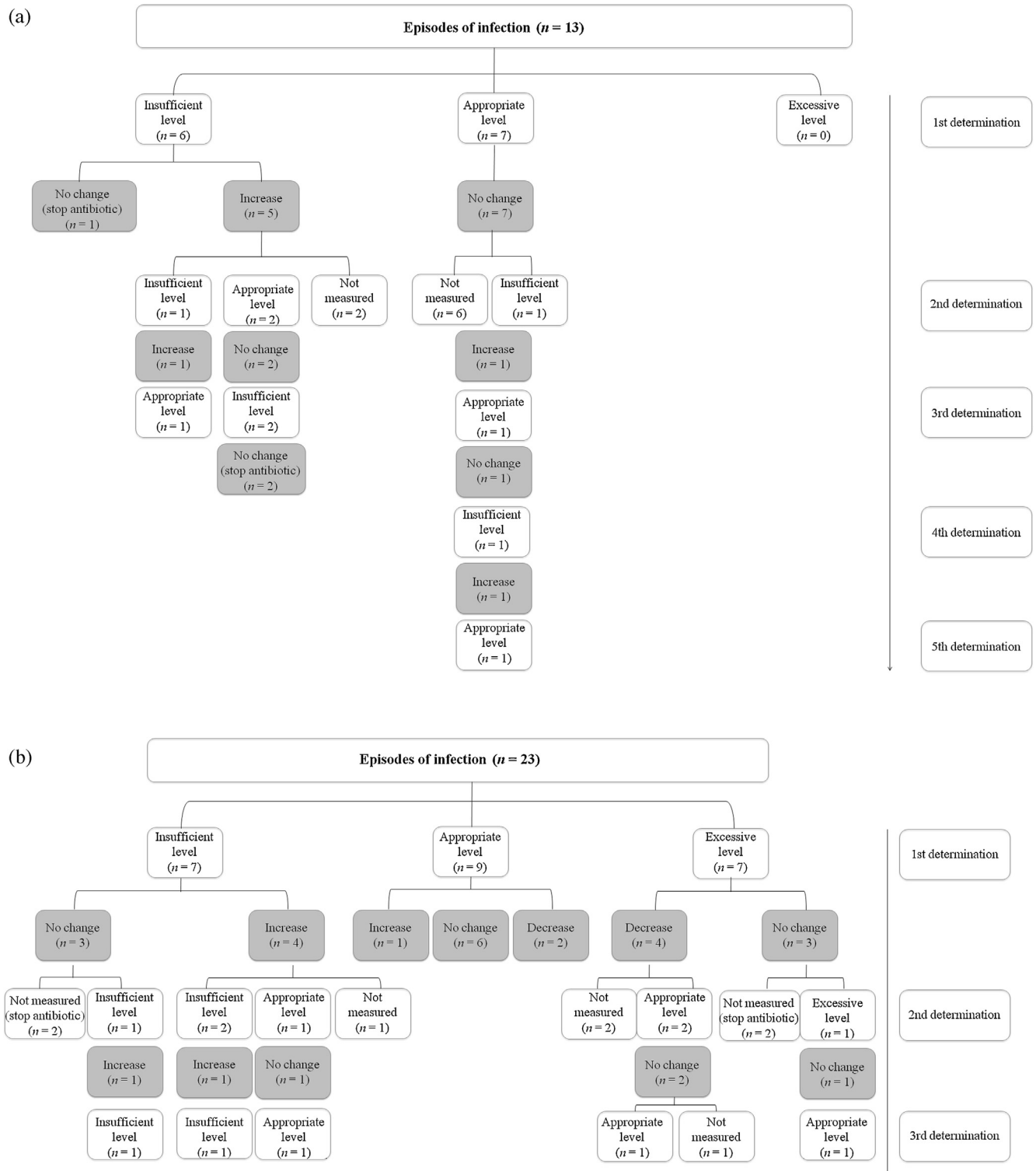


Fig. 1 – Successive determinations of imipenem/cilastatin (a) and meropenem (b) trough levels.

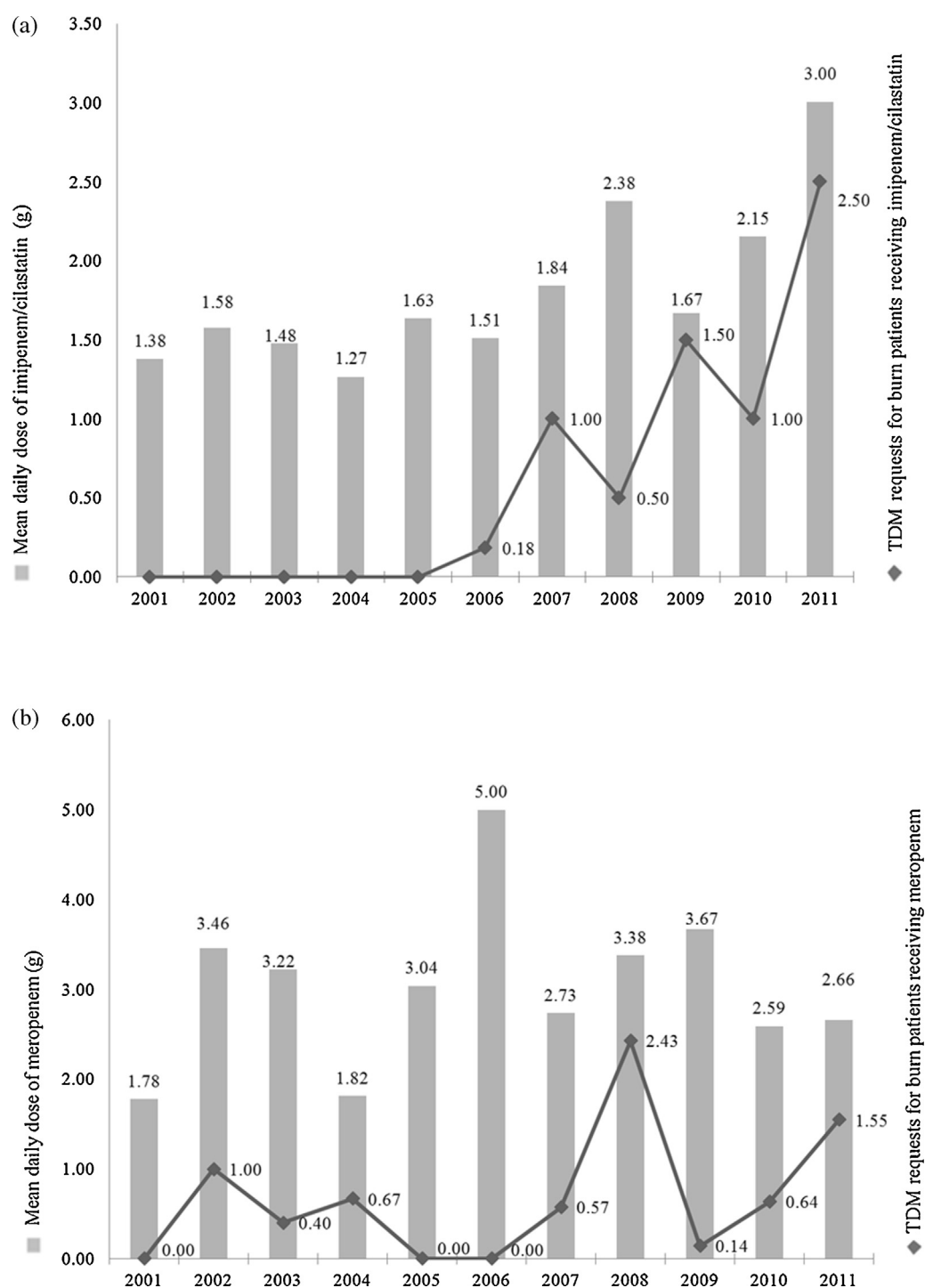


Fig. 2 – Correlation between numbers of therapeutic drug monitoring (TDM) requests and daily doses of imipenem/cilastatin (a) and meropenem (b).

determine the impact of real-time TDM on treatment efficacy in critically ill burn patients (NCT01965340).

Conflict of interest statement

The authors disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Authors' contributions

PV, AP, PE, and YAQ designed the study. AF collected the data. AF, PE, JLP, JPR, AP, PV, and YAQ analyzed the data. LAD and OM performed the drug measurements and interpreted TDM results. AF, PV, PE, JLP, JPR, and YAQ wrote the manuscript. All authors contributed to and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

We thank Pr. Mette Berger for her support, her constructive comments and for providing us with the list of burn admissions over the study period.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.01.001>.

REFERENCES

- [1] Saffle JR. Predicting outcomes of burns. *N Engl J Med* 1998;338:387–8.
- [2] Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma* 2001;50:510–5.
- [3] Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns: J Int Soc. Burn Inj* 2008;34:1103–7.
- [4] Pereira C, Murphy K, Herndon D. Outcome measures in burn care. Is mortality dead? *Burns: J Int Soc. Burn Inj* 2004;30:761–71.
- [5] Thomson CH, Hassan I, Dunn K. Yakult: a role in combating multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*? *J Wound Care* 2012;21: 566, 568–9.
- [6] Owlia P, Azimi L, Gholami A, Asghari B, Lari AR. ESBL- and MBL-mediated resistance in *Acinetobacter baumannii*: a global threat to burn patients. *Infez Med: Riv Period Epidemiol Diagn Clin Ter Patol Infett* 2012;20:182–7.
- [7] Sun FJ, Zhang XB, Fang Y, Chen J, Xing H, Shi H, et al. Spectrum and drug resistance of pathogens from patients with burns. *Burns: J Int Soc. Burn Inj* 2012;38:1124–30.
- [8] Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:635–54.
- [9] Goncalves-Pereira J, Povoia P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 2011;15:R206.
- [10] Bracco D, Landry C, Dubois MJ, Eggimann P. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns: J Int Soc. Burn Inj* 2008;34:791–6.
- [11] Kim JH, Lah HO, Yim DS. Population pharmacokinetics of arbekacin in burn patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:599–603.
- [12] Doh K, Woo H, Hur J, Yim H, Kim J, Chae H, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2428–35.
- [13] Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients – a one-year prospective study. *Ther Drug Monit* 2012;34:160–4.
- [14] Troger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J, Tanev I, Braun-Dullaues RC, Bode-Boger SM. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:370–2.
- [15] Kielstein JT, Czock D, Schopke T, Hafer C, Bode-Boger SM, Kuse E, et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006;34:51–6.
- [16] Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R, Cadeo B, Cristini F, Bulfoni A, et al. TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient. *Ann Pharmacother* 2011;45:e37.
- [17] Delattre IK, Musuamba FT, Jacqmin P, Taccone FS, Laterre PF, Verbeeck RK, et al. Population pharmacokinetics of four beta-lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin. *Clin Biochem* 2012;45:780–6.
- [18] Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2000;28:3412–6.
- [19] Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, et al. beta-Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:162–6.
- [20] Santos SR, Campos EV, Sanches C, Gomez DS, Ferreira MC. Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics* 2010;65:237–43.
- [21] Lopez KJ, Bertoluci DF, Vicente KM, Dell'Aquila AM, Santos SR. Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2007;860:241–5.
- [22] Dell'Aquila AM, McCulloch JA, Mamizuka EM, Santos SR, Pereira CA. Serum levels of vancomycin should be monitored in burn patients. *Burns: J Int Soc. Burn Inj* 2004;30:386–7.
- [23] Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, Mashiko K, Yamamoto Y, Otsuka T. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *J Trauma* 1998;45:383–7.
- [24] Csajka COM, Manuel O, Decosterd L, Telenti A. Metabolism of drugs and other xenobiotics; 2012;383–7.
- [25] Decosterd LAMT, Terner B, Cruchon S, Guignard N, Lahrichi S, Pesse B, et al. An ultra performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification in human plasma of broad- and extended-spectrum beta-lactams, carbapenems, rifampicin and daptomycin; 2015 (in press).
- [26] Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–38.
- [27] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530–8.
- [28] Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes 4th JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res: Off Publ Am Burn Assoc* 2007;28:776–90.
- [29] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.
- [30] Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538–48.

-
- [31] Robatel C, Buclin T, Eckert P, Schaller MD, Biollaz J, Decosterd LA. Determination of meropenem in plasma and filtrate-dialysate from patients under continuous veno-venous haemodiafiltration by SPE-LC. *J Pharm Biomed Anal* 2002;29:17–33.
- [32] Giannoni E, Moreillon P, Cotting J, Moessinger A, Bille J, Decosterd L, et al. Prospective determination of plasma imipenem concentrations in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2563–8.
- [33] Rolinson GN, Sutherland R. The binding of antibiotics to serum proteins. *Br J Pharmacol Chemother* 1965;25:638–50.
- [34] Tattevin P, Tribut O, Arvieux C, Dupont M, Flicoteaux R, Desbordes L, et al. Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor beta-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect: Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2005;11:76–9.
- [35] Lamothe F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53: 785–7.
- [36] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. In: Book European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), editor. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. 2008. http://www.srga.org/eucastwt/WT_EUCAST.htm.
- [37] Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
- [38] Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005;39:32–8.
- [39] Leon-Djian CB, Bourguignon L, Spath HM, Maire P. Cost-effectiveness analysis of active TDM in elderly patients treated with aminoglycosides. *Therapie* 2011;66:445–52.
- [40] Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003;23: 643–50.

Article 3

Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: A paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections.

Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Eggimann P, Que YA.
Burns. 2016 May; 42(3): 564-70.

Résumé :

Introduction : Le contrôle des infections nosocomiales et de la résistance aux antibiotiques sont des défis majeurs pour les centres de brûlés spécialisés. Détecter les épidémies le plus tôt possible est crucial pour limiter les charges humaines et économiques. L'hypothèse de cette étude est que les données collectées dans le cadre de notre groupe de travail sur la consommation des antibiotiques pourraient servir de signal d'alerte précoce pour détecter les percées d'épidémies nosocomiales.

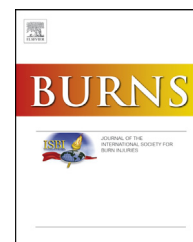
Méthode : Une analyse rétrospective incluant tous les patients hospitalisés > 48 heures dans notre centre pour brûlés recevant des antibiotiques systémiques à visée thérapeutique entre janvier 2001 et octobre 2012 a été conduite. Les épisodes d'infection ont tous été caractérisés en fonction de critères prédéfinis. Les données sur la consommation des antibiotiques, obtenues grâce aux données de surveillance de consommation médicamenteuse trimestrielles, ont toutes été transformées en doses définies journalières (DDJ).

Résultats : Sur les 414 patients brûlés admis sur la période de l'étude, 297 ont été hospitalisés > 48 heures, représentant un total de 7'458 jours-brûlés. Au total, 610 épisodes d'infections ont été identifiés (infections cutanées (32.0%), infections respiratoires (31.1%) et infections de cathéters (21.8%)) et ces derniers ont été causés par 774 micro-organismes. *Pseudomonas aeruginosa* (26.2%), *Staphylococcus aureus* (11.5%) et *Candida albicans* (7.0%) ont été les principaux pathogènes. Trois épidémies distinctes à *P. aeruginosa* ont été identifiées : 2002-2003, 2006 et 2009-2011. Ces épidémies ont à chaque fois été corrélées avec une augmentation en termes de DDJ des antibiotiques anti-*Pseudomonas*.

Discussion - conclusion : Nos données supportent un changement de paradigme pour la surveillance des épidémies nosocomiales à *P. aeruginosa* dans les centres spécialisés pour le traitement des patients brûlés en proposant d'utiliser l'augmentation de la consommation des antibiotiques comme déclencheur précoce du lancement de la typisation moléculaire des souches à *P. aeruginosa* et du renforcement des procédures standards de contrôle de l'infection.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/burns

Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: A paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections

Anne Fournier^{a,c}, Pierre Voirol^{a,c}, Marie Krähenbühl^b,
 Claire-Lise Bonnemain^b, Camille Fournier^b, Olivier Pantet^b,
 Jean-Luc Pagani^b, Jean-Pierre Revelly^b, Elise Dupuis-Lozeron^{d,e},
 Farshid Sadeghipour^{a,c}, André Pannatier^a, Philippe Eggimann^{b,1},
 Yok-Ai Que^{b,1,*}

^a Service of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland

^b Service of Adult Intensive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland

^c School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

^d Unit of Population Epidemiology, Division of Primary Care Medicine, Department of Community Medicine, Primary Care, and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

^e Research Center for Statistics, University of Geneva, Geneva, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 26 October 2015

Keywords:

Antibiotics consumption

Burn patients

Epidemic breakthroughs

P. aeruginosa infections

ABSTRACT

Purpose: The control of antibiotic resistance and nosocomial infections are major challenges for specialized burn centres. Early detection of those epidemic outbreaks is crucial to limit the human and financial burden. We hypothesize that data collected by antibiotic consumption medico-economic surveys could be used as warning signal to detect early nosocomial outbreaks.

Methods: A retrospective analysis was conducted that included all burn patients staying >48 h on the Lausanne BICU (Burn Intensive Care Unit) between January 2001 and October 2012 who received systemic therapeutic antibiotics. Infection episodes were characterized according to predefined criteria. Antibiotic consumption data, obtained from the quarterly surveillance of drug consumption surveys, were translated into defined daily doses (DDDs).

Results: In total, 297 out of 414 burn patients stayed >48 h, giving a total of 7458 'burn-days'. We identified 610 infection episodes (burn wound [32.0%], respiratory [31.1%], and catheter

* Corresponding author at: Service of Intensive Care Medicine, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Switzerland.
 Tel.: +41 079 556 55 76.

E-mail address: yok-ai.que@chuv.ch (Y.-A. Que).

¹ Contributions of both authors are equivalent.

Abbreviations: ABA, American Burn Association; BD, burn-days; BICU, burn intensive care unit; MDR, multi-drug resistant; PK, pharmacokinetic; TBSA, total body surface area; WHO, World Health Organization.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.10.030>

0305-4179/© 2015 Published by Elsevier Ltd and ISBI.

[21.8%]), from 774 microorganisms. *Pseudomonas aeruginosa* (26.2%), *Staphylococcus aureus* (11.5%), and *Candida albicans* (7.0%) were the main pathogens. We observed three distinct outbreaks of *P. aeruginosa* infections in 2002–2003, 2006, and 2009–2011. These outbreaks correlated with an increase in the DDDs of anti-*Pseudomonas* antibiotics.

Conclusions: Our data support a paradigm shift in the epidemiological surveillance of nosocomial *P. aeruginosa* epidemics in burn centres, using the rise in antibiotic consumption as an early trigger to initiate the molecular typing of *P. aeruginosa* strains and the reinforcement of standard infection control procedures.

© 2015 Published by Elsevier Ltd and ISBI.

1. Introduction

Improvements in initial fluid resuscitation and the development of respiratory support have considerably reduced the rate of early death after severe burns; shock and/or inhalation-induced respiratory failure, which used to be the main cause of death from burn trauma, have been replaced by nosocomial septic complications as the major cause of both morbidity and mortality [1]. The mortality rate of infected burn patients is up to three times higher than in non-infected burn patients [2]. As a consequence, burn patients eventually die weeks or months after their admission to the burn centre from persistent difficult-to-treat sepsis that is frequently caused by multi-drug resistant bacteria (MDR) [1,3,4].

As the spread of MDR bacteria has emerged as a worldwide public health concern, the World Health Organization (WHO) recommends, among other strategies, to closely monitor and limit antibiotic consumption (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>). In our burn centre, antibiotic consumption surveys have been held every trimester since 2005 to detect changes in the rate and type of antibiotic prescriptions. However, to date, such data are mainly used for administrative and economic purposes only [5].

Recently, our centre experienced several *Pseudomonas aeruginosa* MDR epidemics [6,7], which were ultimately successfully controlled by a reinforcement of standard infection control measures. The major problem experienced during these outbreaks was the time taken to detect the epidemic breakthrough. This delay ranged from 6 to 18 months resulting in a high number of potentially avoidable cases. *P. aeruginosa* is a Gram-negative opportunistic pathogen responsible for acute and chronic infections in immunocompromised and critically ill patients. Among severely burn patients, *P. aeruginosa* is recognized as one of the major cause of morbidity and mortality. Its numerous virulence factors as well as its particular capacity to colonize biofilms and survive in moist environments make it particularly hard to eradicate despite aggressive management [8,9].

We thus hypothesized that the data generated every 3 months in the context of antibiotic consumption surveillance could be used as a warning signal to detect early epidemic outbreaks of nosocomial infections in severely burned patients.

2. Materials and methods

2.1. Study design and settings

A retrospective analysis of infection episodes and antibiotic consumption was conducted in adult burn patients hospitalized for more than 48 h at the Lausanne 5-bed burn intensive care unit (BICU) between January 2001 and October 2012. The BICU is part of a tertiary care hospital 32-bed medico-surgical adult ICU. Patients were followed-up until death or discharge from the BICU. This study was approved by the Institutional Review Board of the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV).

2.2. Data collection

Demographic data collected included age, gender and the following specific burn characteristics: total body surface area [TBSA] burned, inhalation injury and Ryan score [10,11]. Data regarding antibacterial agents (date and time of administration, type and dose administered) were extracted (i) from the computerized patient record (Metavision[®]; IMDsoft, Tel Aviv, Israel) for each individual patient and included in the retrospective analysis [12], and (ii) from reports of our trimestrial interdisciplinary drug monitoring that has been conducting in our BICU for several years [5].

2.3. Characterization of infection episodes

Two experts from the BICU reviewed episodes of infection and scored them according to predefined criteria (see [Supplemental Material for details](#)). Infection severity (sepsis, severe sepsis and septic shock) was diagnosed according to criteria proposed by the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society International Sepsis Definitions Conference [13] and adapted for burn patients according to the 2007 American Burn Association (ABA) criteria [14]. Infection sites were defined according to criteria published by Garner et al. [15] and Calandra et al. [16]. Burn wound infections were defined according to the ABA consensus criteria [14]. Community-acquired infection was defined as infections that manifested before or within 48 h after hospital admission, and nosocomial infection was

defined as infections that manifested at least 48 h after hospital admission [17]. An infection was deemed to be microbiologically documented when a sample collected within a time window ranging from 24 h before to 48 h after the onset of antibiotic therapy yielded a positive culture with pathogenic or potentially pathogenic bacteria. In order to avoid duplication of positive culture results of the same microorganism, each episode was marked off and all positive cultures within these periods of time were considered to be related to this unique episode of infection. Concomitant sites of infection, including primary bloodstream infections, were considered as separate episodes of infections. Episodes of infections due to several microorganisms were considered once.

Two experts from the BICU reviewed episodes of infection and scored them according to predefined criteria (see [Supplemental Material for details](#)). Infection severity (sepsis, severe sepsis and septic shock) was diagnosed according to criteria proposed by the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society International Sepsis Definitions Conference [13] and adapted for burn patients according to the 2007 American Burn Association (ABA) criteria [14]. Infection sites were defined according to criteria published by Garner et al. [15] and Calandra et al. [16]. Burn wound infections were defined according to the ABA consensus criteria [14]. Community-acquired infection was defined as infections that manifested before or within 48 h after hospital admission, and nosocomial infection was defined as infections that manifested at least 48 h after hospital admission [17]. An infection was deemed to be microbiologically documented when a sample collected within a time window ranging from 24 h before to 48 h after the onset of antibiotic therapy yielded a positive culture with pathogenic or potentially pathogenic bacteria. In order to avoid duplication of positive culture results of the same microorganism, each episode was marked off and all positive cultures within these periods of time were considered to be related to this unique episode of infection. Concomitant sites of infection, including primary bloodstream infections, were considered as separate episodes of infections. Episodes of infections due to several microorganisms were considered once.

Based on the retrospective typing of the strains [6,7], which demonstrated evidence of the nosocomial transmission of *P. aeruginosa* that corresponded to a rise above 25 infections per 1000 burn-days (BD), we defined a *P. aeruginosa* epidemic as one that reached above the threshold of 25 infections/1000 BD.

2.4. Antibacterial consumption

We calculated the consumed defined daily doses (DDDs) for anti-*P. aeruginosa* antibiotics [amikacin, aztreonam, cefepime, ceftazidime, colistin, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem-cilastatin, levofloxacin, meropenem, piperacillin-tazobactam, tobramycin] and non-*P. aeruginosa* antibiotics [amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, cefamandole, ceftriaxone, cefuroxime, clarithromycin, clindamycin, daptomycin, ertapenem, flucloxacillin, linezolid, metronidazole, rifampicin, sulfamethoxazol-trimethoprim, teicoplanin, vancomycin] according to standard definitions (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults [18]. As DDDs provide a fixed unit of measurement independent of price, currencies, package size and strength, they enable the researcher to assess trends in drug consumption and to perform comparisons between population groups [18].

2.5. Statistical analysis

Continuous normally and non-normally distributed variables were reported as the means $\pm$ standard deviations and medians and interquartile ranges (P25; P75), respectively. Categorical variables were reported as frequencies and percentages. Group differences were tested using unpaired t-tests for continuous variables with normal distribution and non-parametric tests, such as the Mann-Whitney U-test, for continuous variables with a non-Gaussian distribution. Fisher's test was performed to compare baseline characteristics in categorical variables between groups.

We searched for a computed correlation between the seven most used anti-*Pseudomonas* antibiotics [cefepim, ceftazidim, ciprofloxacin, colistin, imipenem-cilastatin, meropenem and piperacillin-tazobactam], which represent 87% of the total anti-*P. aeruginosa* DDDs expressed in DDDs (see [Supplemental](#)

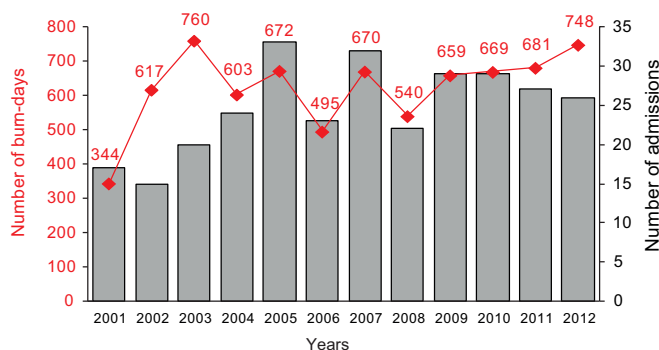


Fig. 1 – Number of burn admissions (right axis, bars) and burn-days (left axis, in red) per year between 2001 and 2012 at the Lausanne Burn Center. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 1 – Patient characteristics.

	All patients (n = 297)	Infected patients (n = 189)	Non infected patients (n = 108)	p value
Age (yr, median [p25; p75])	42.0 [28.5; 59.0]	36.5 [27.0; 52.0]	45.0 [29.0; 61.5]	0.0291
Male (n, %)	196 (66.0)	115 (60.8)	81 (75.0)	0.0155
TBSA in % (median [p25; p75])	20.0 [13.0; 35.0]	25.0 [16.0; 40.0]	15.0 [10.0; 20.0]	<0.0001
<20% (n, %)	140 (47.1)	61 (32.3)	79 (73.1)	
20–40% (n, %)	108 (36.4)	85 (45.0)	23 (21.3)	
41–60% (n, %)	31 (10.4)	27 (14.3)	4 (3.7)	
61–80% (n, %)	13 (4.4)	11 (5.8)	2 (1.9)	
>80% (n, %)	5 (1.7)	5 (2.6%)	0 (0.0)	
With inhalation lesions (n, %)	148 (49.8)	98 (51.9)	49 (45.4)	0.3346
Ryan score	1.0 [0.0; 1.0]	1.02 ± 0.68	0.67 ± 0.60	<0.0001
Mortality in the BICU (n, %)	20 (6.7)	15 (7.9)	5 (4.6)	0.3408

TBSA, total body surface area; ICU, intensive care unit.

Material, Table 1), and the yearly number of *P. aeruginosa* infections expressed as episodes per 1000 BD using Spearman's correlation coefficient and we tested its statistical significance with a permutation test. The statistical analyses were conducted using GraphPad Prism (version 5.0d; GraphPad Company, San Diego) and R for windows (version 3.1.2) [19]. A p-value <0.05 was defined as statistically significant.

We searched for a computed correlation between the seven most used anti-*Pseudomonas* antibiotics [cefepim, ceftazidim, ciprofloxacin, colistin, imipenem-cilastatin, meropenem and piperacillin-tazobactam], which represent 87% of the total anti-*P. aeruginosa* DDDs expressed in DDDs (see Supplemental Material, Table 1), and the yearly number of *P. aeruginosa* infections expressed as episodes per 1000 BD using Spearman's correlation coefficient and we tested its statistical significance with a permutation test. The statistical analyses were conducted using GraphPad Prism (version 5.0d; GraphPad

Company, San Diego) and R for windows (version 3.1.2) [19]. A p-value <0.05 was defined as statistically significant.

3. Results

3.1. Patient characteristics

In total, 414 adult patients were hospitalized in the Lausanne BICU during the 2001–2012 study period, but only 297 patients stayed more than 48 h in the BICU. This represented a total number of 7458 BD that increased from a minimum of 344 (2001) to 748 (2012) with 17 burn patient admissions in 2001 and 26 in 2012 (Fig. 1). Out of the 297 patients, 189 were infected (63.6%).

The main characteristics of the patients included in the study are presented in Table 1. The median age and TBSA were

Table 2 – Infection characteristics according to epidemic breakthroughs.

	All infections (n = 610)	Non epidemic years (n = 250)	<i>P. aeruginosa</i> epidemic years		
			Episode 1 (2002–2003) (n = 133)	Episode 2 (2006) (n = 44)	Episode 3 (2009–2011) (n = 183)
Severity of infection					
Sepsis (n, %)	431 (70.7)	163 (65.2)	105 (78.9)	39 (88.6)	124 (67.8)
Severe sepsis (n, %)	108 (17.7)	54 (21.6)	13 (9.8)	2 (4.5)	39 (21.3)
Septic shock (n, %)	71 (11.6)	53 (21.2)	15 (11.3)	3 (6.8)	20 (10.9)
Site of infection					
Burn wound (n, %)	195 (32.0)	85 (34.0)	46 (34.6)	13 (29.6)	51 (27.9)
Pulmonary (n, %)	190 (31.1)	80 (32.0)	39 (29.3)	14 (31.8)	57 (31.1)
Catheter infections (n, %)	133 (21.8)	45 (18.0)	30 (22.6)	11 (25.0)	47 (25.7)
Urinary tract	44 (7.3)	22 (8.8)	11 (8.3)	2 (4.5)	9 (4.9)
Digestive	12 (2.0)	7 (2.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
ENT	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.6)
Others	32 (5.2)	11 (4.4)	4 (3.0)	3 (6.8)	14 (7.7)
Infection type					
Community infection	73 (12.0)	31 (12.4)	9 (6.8)	7 (15.9)	26 (14.2)
Nosocomial infection	537 (88.0)	219 (87.6)	124 (93.2)	37 (84.1)	157 (85.8)
Duration of infection					
Median [q25; q75]	10.00 [7.00; 15.00]	10.00 [7.00; 15.00]	11.00 [6.00; 14.00]	9.50 [7.25; 15.75]	10.00 [7.00; 16.00]
Number of days	7656	3284	1444	557	2371
Nb of infection per patient					
Median [q25; q75]	1.0 [0.0; 3.0]	1.0 [0.0; 3.0]	2.0 [1.0; 5.0]	1.0 [1.0; 2.0]	1.0 [0.0; 3.0]

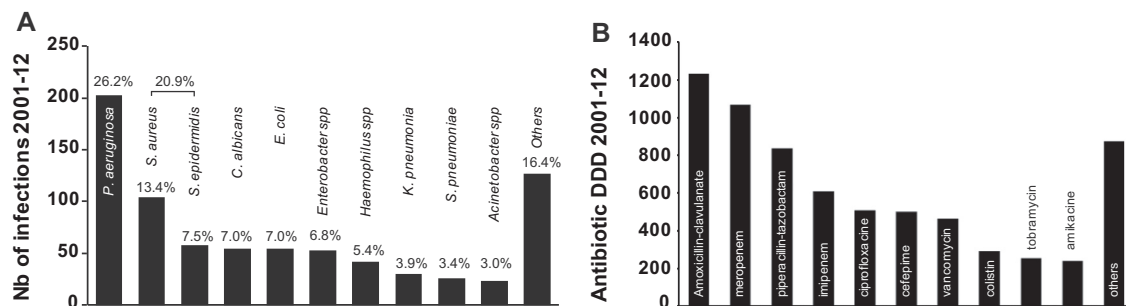


Fig. 2 – Proportion of microorganisms isolated among 610 episodes of infections occurring in 189 infected patients (A) and number of defined daily doses (DDD) of major antibiotics (B) over the study period.

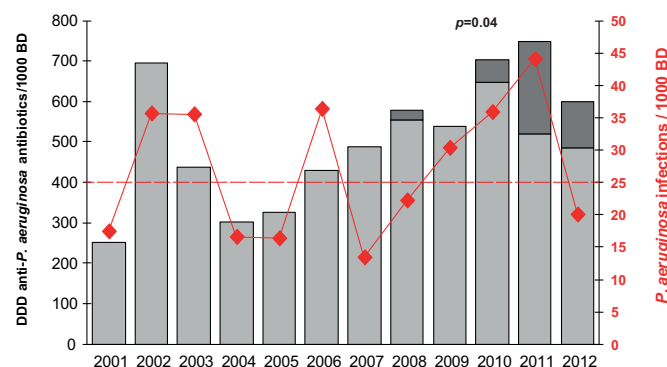


Fig. 3 – Number of *P. aeruginosa* infections per 1000 burn-days (right axis, in red) and DDDs of the most frequently used anti-*P. aeruginosa* antibiotics (left axis, cefepime, ciprofloxacin, ceftazidime, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam in light grey bars; colistin in dark grey bars). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

42.0 years [IQR: 28.5–59.0 yr] and 20.0% [IQR: 13.0–35.0%], respectively. There were more men (66.0%) than women, and almost half of the patients (49.8%) suffered from inhalation injuries. Regarding infected patients, they were younger (median age: 36.5 yr [IQR: 27.0–52.0 yr] vs. 45.0 yr [IQR: 29.0–61.5 yr] ($p = 0.0291$)) than non-infected patients and much more severely burned (median TBSA: 25.0% [IQR: 16.0–40.0%] vs. 15.0% [IQR: 10.0–20.0%] [$p < 0.0001$]) with a higher Ryan score (mean score $\pm$ SD: 1.02 ± 0.68 vs. 0.67 ± 0.60 ($p < 0.0001$)). However, no statistically significant difference was observed between both groups for mortality ($p = 0.3408$).

3.2. Infection characteristics and antibiotics use

We identified 610 infections in 189 patients. Most of the infection episodes were of nosocomial origin (88.0%) with burn wounds (32.0%), pulmonary (31.1%) and catheter infections (21.8%) being the most prevalent types (Table 2). The most frequently isolated microorganism was *P. aeruginosa* (26.2%), followed by staphylococci (20.9%) and *Candida albicans* (7.0%) (Fig. 2A). Among staphylococci, 13.4% were due to *Staphylococcus aureus*, including 1.9% to MRSA. We experienced only one *Acinetobacter baumannii*-related outbreak between 2002 and 2004, responsible for 20 infections in 7 patients [20]. This microbiological profile explains the importance of the use of broad-spectrum antibiotics in the BICU (Fig. 2B and Supplemental Table 1).

We identified 610 infections in 189 patients. Most of the infection episodes were of nosocomial origin (88.0%) with burn wounds (32.0%), pulmonary (31.1%) and catheter infections (21.8%) being the most prevalent types (Table 2). The most frequently isolated microorganism was *P. aeruginosa* (26.2%), followed by staphylococci (20.9%) and *Candida albicans* (7.0%) (Fig. 2A). Among staphylococci, 13.4% were due to *Staphylococcus aureus*, including 1.9% to MRSA. We experienced only one *Acinetobacter baumannii*-related outbreak between 2002 and 2004, responsible for 20 infections in 7 patients [20]. This microbiological profile explains the importance of the use of broad-spectrum antibiotics in the BICU (Fig. 2B and Supplemental Table 1).

3.3. Incidence of *P. aeruginosa* infections in the BICU

Fig. 3 illustrates the incidence of *P. aeruginosa* infections/1000 BD. We observed three distinct epidemic periods (2002–2003, 2006, and 2009–2011), above our pre-defined epidemic threshold. Table 2 compares the infection characteristics in the *P. aeruginosa* epidemic years described above versus non-*P. aeruginosa* epidemic years (2001, 2004–2005, 2007–2008 and 2012). Interestingly, durations of infection episodes were no longer in epidemic years and patients had no more episodes of infections than in non-epidemic years. Differences between non-epidemic years and epidemic years were only observed for severity of infection scored as sepsis ($p = 0.0148$).

Finally, we found that these epidemic periods correlate (Spearman's $\rho = 0.59$, $p = 0.044$) with an increase in anti-*P. aeruginosa* antibiotic consumption (Fig. 3). Infections due to other Gram-negative pathogens that might explain the rise in the use of anti-*Pseudomonas* antibiotics were limited, except for an *A. baumannii* outbreak and a temporary rise in *Enterobacter* spp. infections at the beginning of the study period (Supplemental Fig. 1). Interestingly, we observed that the use of colistin, introduced in 2008, peaked in 2011 when the BICU was experiencing the worst MDR *P. aeruginosa* epidemic [7] (Fig. 3). An anti-*P. aeruginosa* antibiotic consumption above 400 DDD/1000 BD correlated with the predefined *P. aeruginosa* epidemic infection rate of 25 infections/1000 BD. These results suggest that anti-*Pseudomonas* antibiotic consumption above a threshold of 400 DDD/1000 BD could be a good surrogate of *P. aeruginosa* epidemics, including MDR epidemics.

Finally, we found that these epidemic periods correlate (Spearman's $\rho = 0.59$, $p = 0.044$) with an increase in anti-*P. aeruginosa* antibiotic consumption (Fig. 3). Infections due to other Gram-negative pathogens that might explain the rise in the use of anti-*Pseudomonas* antibiotics were limited, except for an *A. baumannii* outbreak and a temporary rise in *Enterobacter* spp. infections at the beginning of the study period (Supplemental Fig. 1). Interestingly, we observed that the use of colistin, introduced in 2008, peaked in 2011 when the BICU was experiencing the worst MDR *P. aeruginosa* epidemic [7] (Fig. 3). An anti-*P. aeruginosa* antibiotic consumption above 400 DDD/1000 BD correlated with the predefined *P. aeruginosa* epidemic infection rate of 25 infections/1000 BD. These results suggest that anti-*Pseudomonas* antibiotic consumption above a threshold of 400 DDD/1000 BD could be a good surrogate of *P. aeruginosa* epidemics, including MDR epidemics.

4. Discussion

Our epidemiological data confirm that nosocomial infections have become a major cause of morbidity and mortality among patients with severe burns who require specialized ICU management [21]. As reported by others [22–25], burn wound, respiratory tract and catheter-related infections account for >80% of these infections and are caused by microorganisms identified as difficult-to-treat bacteria. Indeed, the most commonly isolated microorganisms are defined as ESKAPE pathogens for intensive care units [26,27] [i.e., *Enterococcus faecium* (1.6%), *S. aureus* (13.4%), *Klebsiella pneumoniae* (3.9%), *A. baumannii* (3.0%), *P. aeruginosa* (26.2%), and *Enterobacter* spp. (6.8%)].

This epidemiology was close to that recently reported from other BICU over the same period [28]. The high number of *P. aeruginosa* infections we observed was linked to three distinct outbreaks during the study period, the last of which lasted for more than 2 years [6,7].

The emergence of antibiotic resistant strains observed during the first epidemic [6,20] prompted us to initiate an antibiotic consumption surveillance policy in the form of trimestrial surveys in collaboration with the hospital pharmacy from 2005 [5]. This medico-economic surveillance has already enabled the detection of changes in the prescription of carbapenems during the study period [12].

Our data showed a correlation between anti-*P. aeruginosa* antibiotic consumption and epidemic outbreaks. This incited us to propose a paradigm shift in the epidemiological surveillance of *P. aeruginosa* infections. Indeed, we changed the strategy of surveillance for *P. aeruginosa* infections. We used the rise above a threshold of 400 DDD of anti-*P. aeruginosa* antibiotics/1000 BD in antibiotic consumption, correlated to our previously described epidemic threshold of 25 infections/1000 BD, as a trigger to initiate the molecular typing of *P. aeruginosa* strains isolated from both patients and the environment. While this threshold resulted in false positive (years 2007, 2008 and 2012), which could be viewed as a limitation, high sensitivity should be preferred to high specificity in the context of epidemiological surveillance.

We previously experienced that molecular profiling of *P. aeruginosa* isolated from patients and environment only allows retrospective documentation of outbreaks [6]. Our data suggest that, in the absence of routine use of real-time genetic sequencing, prospective quarterly electronic surveillance of drug consumption [5] could result in a significant decrease in the time taken to identify outbreaks of *P. aeruginosa* infections. Provided this finding is confirmed by others in comparable settings, this cheap and easy to implement strategy could become a new standard in the surveillance of nosocomial infection outbreaks in specialized burn centres.

Author's contributions

PV, AP, FS, PE and YAQ designed the study. MK, CLB, CF, OP and AF collected the data. AF, PE, JLP, JPR, AP, PV, YAQ and EDL analysed the data. AF, PV, PE and YAQ wrote the manuscript. All authors contributed and approved the final version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

The authors disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Acknowledgements

YAQ is funded by grants from the European Commission Research Grant (FP7-PHAGOBURN), the Swiss Initiative in System Biology (SystemsX-MicroscapesX), the Swiss platforms for translational medicine (SwissTransMed B5-platform), and Swiss National Research Foundation (SNF #CRAGP3-151512 and #IZ73Z0-152319).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.10.030>.

REFERENCES

- [1] Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma* 2001;50:510–5.
- [2] Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res* 2012;33:379–85.
- [3] Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns* 2008;34:1103–7.
- [4] Pereira C, Murphy K, Herndon D. Outcome measures in burn care. Is mortality dead? *Burns* 2004;30:761–71.
- [5] Carron C, Voirol P, Eggimann P, Pannatier A, Chiolerio R, Wasserfallen JB. Five-year evolution of drug prescribing in a university adult intensive care unit. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:355–8.
- [6] Cuttelod M, Senn L, Terletskiy V, Nahimana I, Petignat C, Eggimann P, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998–2007). *Clin Microbiol Infect* 2011;17:57–62.
- [7] Tissot F, Blanc DS, Basset P, Zanetti G, Berger MM, Que Y-A, Eggimann P, LS. Integration of molecular typing into routine surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* highlighted a two-year outbreak through an unrecognized environmental reservoir in a burn unit; 2015 (submitted for publication).
- [8] McManus AT, Mason Jr AD, McManus WF, Pruitt Jr BA. Twenty-five year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a burn center. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4:219–23.
- [9] Gang RK, Bang RL, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR. *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in burns. *Burns* 1999;25:611–6.
- [10] Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–38.
- [11] Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998;338:362–6.
- [12] Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, et al. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns* 2015.
- [13] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530–8.
- [14] Greenhalgh DG, Saffle JR, Ht Holmes J, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 2007;28:776–90.
- [15] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.
- [16] Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538–48.
- [17] Que YA, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *Crit Care* 2012;16:R114.
- [18] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology GfAcaDaO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015; 2014.
- [19] R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014, <http://www.R-project.org/>.
- [20] Zanetti G, Blanc DS, Federli I, Raffoul W, Petignat C, Maravic P, et al. Importation of *Acinetobacter baumannii* into a burn unit: a recurrent outbreak of infection associated with widespread environmental contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:723–5.
- [21] Fournier A, Pantet O, Guerid S, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, et al. Effective treatment of invasive *Aspergillus fumigatus* infection using combinations of topical and systemic antifungals in a severely burned patient. *J Burn Care Res* 2015;36:e85–9.
- [22] Jeschke MG, Pinto R, Kraft R, Nathens AB, Finnerty CC, Gamelli RL, et al. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Crit Care Med* 2014.
- [23] Ansermino M, Hemsley C. Intensive care management and control of infection. *BMJ* 2004;329:220–3.
- [24] Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:403–34.
- [25] Lesseva M. Central venous catheter-related bacteraemia in burn patients. *Scand J Infect Dis* 1998;30:585–9.
- [26] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1–12.
- [27] Boucher HW, Talbot GH, Benjamin Jr DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 × ' 20 Progress – development of new drugs active against Gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685–94.
- [28] Oncul O, Oksuz S, Acar A, Ulkur E, Turhan V, Uygur F, et al. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: analysis of an eleven-year active surveillance. *Burns* 2014;40:835–41.
- [29] Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101:1481–3.
- [30] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure, on behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.

Article 4

***Staphylococcus aureus* carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma.**

Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Dupuis-Lozeron E, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Sadeghipour F, Eggimann P, Que YA.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Mar;36(3):523-528.

Résumé :

Introduction : Les pneumonies précoces sont fréquentes à la suite d'une brûlure sévère et augmentent la morbidité de la phase critique de réanimation en empêchant une prise en charge précoce et soutenue des plaies. De nos jours, toutefois, un traitement préemptif n'est pas recommandé. Le but de notre étude était d'identifier les facteurs prédictifs de pneumonies précoces qui pourraient justifier un traitement antibiotique empirique précoce.

Méthode : Les données de tous les patients brûlés nécessitant une ventilation mécanique sur une durée ≥ 4 heures et qui ont été admis entre janvier 2001 et octobre 2012 ont été extraites de notre système informatique hospitalier. Les épisodes de pneumonies précoces (≤ 7 jours) ont été revus chez tous les patients qui avaient eu une aspiration endotrachéale dans les 5 jours qui suivaient leur admission. Des analyses uni- et multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs indépendants associés aux pneumonies précoces. Une régression logistique a ensuite été utilisée pour identifier les facteurs prédisant le développement de pneumonies précoces.

Résultats : Durant l'étude, 396 patients brûlés ont été admis. Une aspiration endotrachéale a été réalisée dans les 5 jours chez 204/290 patients avec ventilation mécanique ≥ 4 heures. Cent-huit patients ont développé une pneumonie précoce ; 47 cas ont été causés par *Staphylococcus aureus*, 37 par *Haemophilus influenzae* et 23 par *Streptococcus pneumoniae*. Parmi les 33 patients avec résultats positifs pour *S. aureus*, 16 (48.5%) ont développé une pneumonie précoce à *S. aureus*. Parmi les 156 non-porteurs de *S. aureus*, seulement 16 patients (10.2%) ont développé une pneumonie précoce. Le fait d'être porteur de *S. aureus* prédit de manière indépendante les pneumonies précoces ($p < 0.0001$).

Discussion - conclusion : Le fait d'être porteur de *S. aureus* a été identifié comme un prédicteur indépendant et fort de survenue de pneumonie précoces. Comme les mesures de détection précoces de *S. aureus* sont facilement accessibles, nous recommandons de tester tous les patients admis suite à une brûlure sévère et de considérer un traitement préemptif précoce chez tous les patients avec résultats positifs. D'autres études sont attendues pour évaluer cette nouvelle stratégie de traitement.

Staphylococcus aureus carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma

A. Fournier^{1,2}  • P. Voirol^{1,2} • M. Krähenbühl³ • C.-L. Bonnemain³ • C. Fournier³ • E. Dupuis-Lozeron⁴ • O. Pantet³ • J.-L. Pagani³ • J.-P. Revelly³ • F. Sadeghipour^{1,2} • P. Eggimann³ • Y.-A. Que⁵

Received: 8 September 2016 / Accepted: 17 October 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract Early-onset pneumonia (EOP) is frequent after burn trauma, increasing morbidity in the critical resuscitation phase, which may preclude early aggressive management of burn wounds. Currently, however, preemptive treatment is not recommended. The aim of this study was to identify predictive factors for EOP that may justify early empirical antibiotic treatment. Data for all burn patients requiring ≥ 4 h mechanical ventilation (MV) who were admitted between January 2001 and October 2012 were extracted from the hospital's computerized information system. We reviewed EOP episodes (≤ 7 days) among patients who underwent endotracheal aspiration (ETA) within

5 days after admission. Univariate and multivariate analyses were performed to identify independent factors associated with EOP. Logistic regression was used to identify factors predicting EOP development. During the study period, 396 burn patients were admitted. ETA was performed within 5 days in 204/290 patients receiving ≥ 4 h MV. One hundred and eight patients developed EOP; 47 cases were caused by *Staphylococcus aureus*, 37 by *Haemophilus influenzae*, and 23 by *Streptococcus pneumoniae*. Among the 33 patients showing *S. aureus* positivity on ETA samples, 16 (48.5 %) developed *S. aureus* EOP. Among the 156 *S. aureus* non-carriers, 16 (10.2 %) developed EOP. *Staphylococcus aureus* carriage independently predicted EOP ($p < 0.0001$). We identified *S. aureus* carriage as an independent and strong predictor of EOP. As rapid point-of-care testing for *S. aureus* is readily available, we recommend testing of all patients at admission for burn trauma and the consideration of early preemptive treatment in all positive patients. Further studies are needed to evaluate this new strategy.

Highlights • *Staphylococcus aureus* carriage at admission was identified as an independent and strong predictor of EOP
• Rapid point-of-care testing for *S. aureus* is readily available
• All burn patients should be tested at admission, and early preemptive treatment should be considered in all positive patients

The contributions of Philippe Eggimann and Yok Ai Que are equivalent.

✉ Y.-A. Que
yok-ai.que@insel.ch

¹ Pharmacy Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

² School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

³ Adult Intensive Medicine Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

⁴ Unit of Population Epidemiology, Department of Community Medicine, Primary Care, and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁵ Department of Intensive Care Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Freiburgstrasse 8, 3010 Bern, Switzerland

Abbreviations

ABA	American Burn Association
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the curve
BICU	Burn intensive care unit
EOP	Early-onset pneumonia
ETA	Endotracheal aspiration
ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile range
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MV	Mechanical ventilation
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
TBSA	Total body surface area
VAP	Ventilator-associated pneumonia

Introduction

Although advances in hemodynamic and respiratory support have reduced the rate of early death from burn trauma, sepsis remains the predominant cause of morbidity and mortality in burn units. Among the most common and devastating infections in burn patients, respiratory tract infections (including ventilator-associated pneumonia, VAP) are predominant [1–4].

Burn patients' vulnerability to pneumonia is multifactorial. Inhalation injury damages the mucosa of the upper and lower airways, impairs mucociliary clearance, activates neutrophils, releases oxygen free radicals, increases microvascular permeability, and reduces the quantity of surfactant [5]. The reported incidence of nosocomial pneumonia among critically ill patients is up to 48% [6, 7], and mechanical ventilation (MV) is the single greatest risk factor for pneumonia after burn trauma [4, 8].

Pneumonia after a burn injury drastically increases morbidity and mortality [4, 9]. According to Shirani et al. [4], the age- and burn size-specific mortality of patients with severe burn injuries increases by 20% when inhalation injury is present at admission, by 40% when pneumonia develops, and by 60% when both of these conditions are diagnosed. Pneumonia increases not only mortality among burn patients, but also the length of hospital stay and associated costs [9]. Moreover, early-onset pneumonia (EOP) may delay surgical debridement and early grafting, and antibiotic exposure may rapidly result in selection for resistant flora responsible for further nosocomial infection, which is particularly difficult to avoid in these patients with lengthy hospital stays. *Staphylococcus aureus* is among the leading endogenous microorganisms responsible for EOP and for which rapid detection and focused preemptive treatment are available. In this context, we aimed to analyze the epidemiology, characteristics, and risk factors associated with *S. aureus* EOP to identify predictive factors that could be used to target it with early preemptive treatment, such as that using focused antibiotics or specific monoclonal antibodies.

Materials and methods

Study population and setting

This retrospective analysis examined the occurrence of EOP in a prospective cohort of burn patients hospitalized at the five-bed reference Lausanne burn intensive care unit (BICU) between January 2001 and October 2012. All included patients required ≥ 4 h MV and underwent endotracheal aspiration (ETA) via endotracheal tube according to our local written standard operating procedures. The BICU is part of a tertiary care hospital and 32-bed medico-surgical adult intensive care unit (ICU) [10, 11]. The Institutional Review Board of the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois approved this study.

Baseline data collection

Demographic data collected prospectively were patient age, sex, and the following specific burn characteristics: total body surface area (TBSA) affected, presence of burn inhalation injury, Ryan score, and Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) [12, 13]. Data on all patients included in the retrospective analysis were extracted from computerized patient records (MetaVision®; iMDsoft, Tel Aviv, Israel).

Staging of inhalation injury

Inhalation injury was first documented based on classical physical findings as singed facial hair, carbonaceous deposits (oropharynx or sputum), facial burns, and changes in voice/phonation. The diagnosis of inhalation injury was then standardized since 2006 in our institution using a systematic ear–nose–throat (ENT) examination and bronchoscopy within the first 24 hours in all intubated patients [14]. Of note, this inhalation score integrates separate scoring of the upper and lower airways.

Characterization of pneumonia episodes

Two experts from the BICU reviewed episodes of respiratory tract infection and scored them according to predefined criteria [11]. Briefly, infection severity (sepsis, severe sepsis, septic shock) was diagnosed according to the proposed criteria of the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) International Sepsis Definitions Conference [15] and adapted for burn patients according to the 2007 American Burn Association (ABA) criteria [16]. Pneumonia was defined according to criteria published by Garner et al. [17] and Calandra et al. [18]. We defined EOP as an episode of pneumonia occurring within 7 days after BICU admission. Upper respiratory tract *S. aureus* carriage was defined as *S. aureus* culture positivity for ETA samples obtained within 5 days after admission and before EOP diagnosis.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as medians and interquartile ranges (IQRs; 25th–75th percentile), and categorical variables are reported as frequencies and percentages. Group differences were tested using the Mann–Whitney *U* test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Associations between the development of *S. aureus* EOP and age, TBSA affected, SAPS II, presence of inhalation lesions, and *S. aureus* positivity of ETA samples were assessed using a logistic regression model. The predictive performance of the model was measured using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Two-sided *p*-values < 0.05

were considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed using R software (version 3.3.1) [19].

Results

Patient characteristics

Between January 2001 and October 2012, 396 burn patients were admitted to the Lausanne BICU. Among the 290 (73.2 %) patients who received ≥ 4 h MV, ETA was performed within 5 days in 204 (51.5 %) patients (Fig. 1). Table 1 describes the characteristics of the study population. Patients had a median age of 40.0 (IQR, 28.0–54.0) years and a median TBSA affected of 22.0% (IQR, 13.0–40.0%). More men (67.0%) than women were included in the study, and most (64.0%) patients had inhalation injuries.

Characteristics of EOP and *S. aureus* EOP

Of the 108 patients who developed EOP, ETA was performed before EOP diagnosis in 93 patients and on the day of diagnosis in 15 patients (Fig. 1). In total, 176 microorganisms were identified. The three most prevalent microorganisms isolated were *S. aureus* ($n = 47$, 26.7%), *Haemophilus influenzae* ($n = 37$, 21.0%), and *Streptococcus pneumoniae* ($n = 23$, 13.1%; Fig. 2). All but one ($n = 46$, 97.9%) case of *S. aureus* EOP were caused by methicillin-sensitive *S. aureus*.

Only 16.2% (33/204) of patients in whom ETA was performed within 5 days after admission showed *S. aureus* positivity. However, almost half ($n = 16$, 48.5%) of these patients

developed EOP, and all of these cases were caused by *S. aureus*. In contrast, the proportion of *S. aureus* EOP cases among the 77/156 (49.4%) *S. aureus* non-carriers who developed EOP was small ($n = 16$, 20.8%; Fig. 1). The association between *S. aureus* positivity of ETA samples and *S. aureus* EOP development was highly significant ($p < 0.0001$).

Patients with *S. aureus* EOP were younger than those with non-*S. aureus* EOP (31 [IQR, 23–50] vs. 42 [IQR, 30–58] years, $p = 0.046$; Table 1). They tended to be more severely burned (29% [IQR, 15–40%] vs. 25% [16–46%] TBSA) and less likely to have inhalation lesions (59% vs. 67%) compared to patients with non-*S. aureus* EOP, but these differences were not significant ($p = 0.65$ and $p = 0.50$, respectively).

Risk factors for *S. aureus* EOP development

Multivariate analysis showed that *S. aureus* carriage was the only factor that independently predicted *S. aureus* EOP (odds ratio = 7.64, 95 % confidence interval [3.23–18.45], $p < 0.0001$). In the logistic regression model, the AUC for *S. aureus* presence + age + TBSA affected + inhalation syndrome + SAPS II was 0.758. The AUC for the presence of *S. aureus* alone was 0.696. The use of *S. aureus* carriage as a unique criterion for the initiation of early empirical treatment would result in 17 unnecessary antibiotic treatments (17/[17 + 16], 51.5%; Fig. 1).

Discussion

This study describes the epidemiology and characteristics of EOP in a population of burn patients admitted over an 11-year period. The characteristics of our burn population are

Fig. 1 Study flow chart. MV mechanical ventilation; ETA endotracheal intubation; EOP early-onset pneumonia

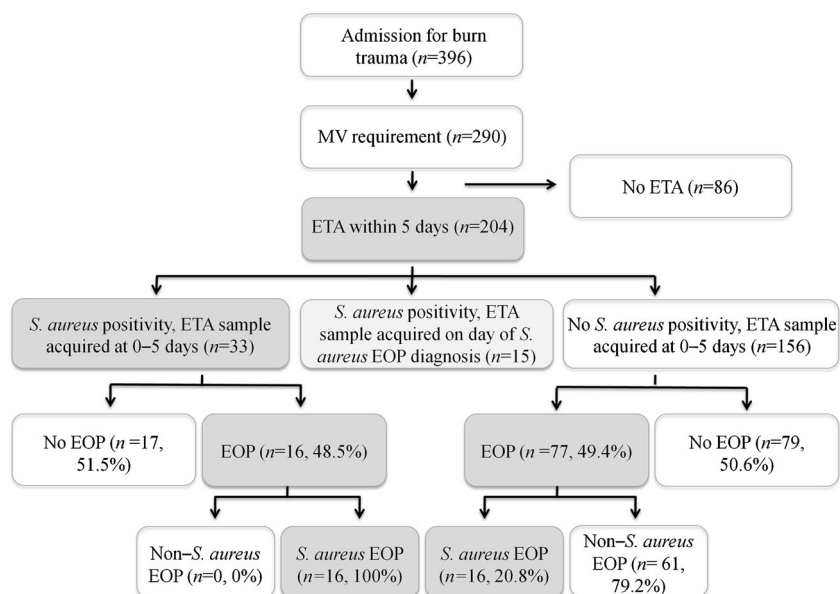


Table 1 Characteristics of burn patients requiring >4 h MV and undergoing ETA

Characteristics	All patients	Patients without EOP	Patients with EOP	Patients with <i>S. aureus</i> EOP	Patients with non- <i>S. aureus</i> EOP
Number of patients	204	96	93	32	61
Age (years), median (IQR)	40 (28–54)	43 (28–55)	39 (28–53)	31 (23–50)	42 (30–58)
Male, <i>n</i> (%)	137 (67%)	64 (67%)	61 (68%)	22 (69%)	39 (64%)
TBSA affected (%), median (IQR)	22 (13–40)	16 (10–33)	25 (16–43)	29 (15–40)	25 (16–46)
Inhalation lesions, <i>n</i> (%)	130 (64%)	61 (64%)	60 (65%)	19 (59%)	41 (67%)
Ryan score, median (IQR)	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–2)	1 (1–1)	1 (1–2)
SAPS II, median (IQR)	31 (24–39)	29 (21–36)	33 (26–40)	29 (24–38)	35 (27–41)
ETA <i>S. aureus</i> positivity, <i>n</i> (%)	33 (17%)	17 (18%)	16 (17%)	16 (50%)	0 (0%)
Mortality in the BICU, <i>n</i> (%)	21 (10%)	13 (14%)	7 (8%)	2 (6%)	5 (8%)

MV mechanical ventilation; ETA endotracheal aspiration; IQR interquartile range; TBSA total body surface area; SAPS II Simplified Acute Physiology Score; BICU burn intensive care unit

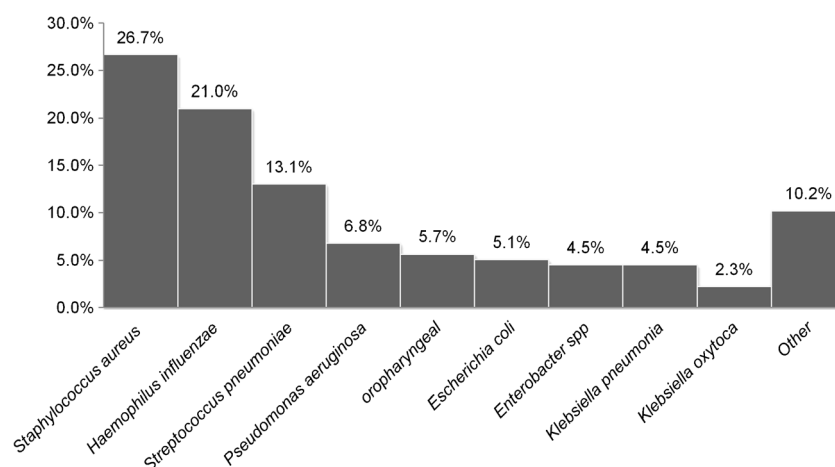
comparable to those reported previously. We found the same associations with age, inhalation injury, burn severity (defined by %TBSA), and mortality as first described by Ryan et al. [12] and subsequently confirmed by others [20–23].

EOP occurs frequently after burn trauma. In our study population, it affected 37.2% of burn patients who required MV, and 43.5% of episodes were caused by *S. aureus*. These results are not surprising, as approximately 20% of the healthy population are permanent *S. aureus* carriers, 30% are intermittent carriers, and 50% are non-carriers [24]. After burn injury (and probably enhanced by intubation and MV), *S. aureus* may be inoculated from the upper airways, where it usually resides, to the lower airways. There, favorable conditions may lead it to grow and to cause pneumonia.

In our burn population, EOP was not associated with increased attributable mortality; in contrast, pneumonia, particularly VAP, is a recognized risk factor for mortality in ICU burn patients [25, 26]. This difference may be due to early aggressive treatment of pneumonia and an overall low mortality rate in our cohort. In addition, the attributable mortality of VAP (10 %) may be due largely to late onset. The major

pathogens recognized in our patients were *S. aureus*, *H. influenzae*, and *S. pneumoniae* (together comprising 60.8% of pathogens), and not more virulent nosocomial pathogens, such as *Pseudomonas aeruginosa* (6.8% of all pathogens). The small proportions of *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., and *Acinetobacter*, as well as methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA; *n* = 1) can be explained by the fact that these aerobic Gram-negative bacilli are most commonly responsible for late-onset VAP [27]. Other researchers have made similar observations in Belgium and the USA [27–29], and reported mortality rates are highest for pneumonia caused by nosocomial pathogens, such as *P. aeruginosa*.

According to the ABA guidelines [27], VAP is common in burn patients who require MV, and inhalation injury is a unique risk factor for VAP in this patient population. Inhalation injury greatly increases the incidence of respiratory failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS). It is also the cause of most early deaths among burn victims [30]. Interestingly, the only independent predictor of *S. aureus* EOP was *S. aureus* carriage at admission in our cohort.

Fig. 2 Microorganisms causing early-onset pneumonia

Other authors have found a positive correlation between culture positivity and the occurrence of VAP. Among patients who were endotracheally intubated for >72 h, Matsushima et al. [31] found that early treatment of respiratory infection with appropriate antibiotics according to Gram staining findings contributed to the prevention not only of VAP, but also of ARDS. Carter et al. [32] confirmed this finding in burn patients. In their retrospective review, they found that MRSA surveillance culture positivity predicted the occurrence of MRSA VAP. They also showed that all patients who developed multidrug-resistant VAP did so after 7 days of MV.

Preemptive therapy is based upon screening with a sensitive assay in the attempt to detect early infection and avoid progression to invasive disease. Actual recommendations for VAP among burn patients, however, focus on prophylactic antibiotic use, not on preemptive therapy [27]. They specify that “although prophylactic antibiotics reduce early-onset VAP, routine prophylactic use of antibiotics should be discouraged in hospital settings where there are high levels of antibiotic resistance (recommendation grade: A)” [27].

However, rapid point-of-care testing exists for *S. aureus* detection. It is readily available, easy to use, and inexpensive. The use of this strategy for MRSA detection in intensive care settings is well documented [33, 34], and it has been practiced in our hospital since 2012. As such testing also exists for some other microorganisms, our approach could be expanded to detect these microorganisms and further evaluate their implication in the occurrence of pneumonia.

Our study has several strengths. First, it consisted of the review and analysis of EOP episodes in a cohort of almost 300 burn patients over an 11-year period. Second, two experts reviewed and recoded all pneumonia episodes based on available clinical data and microbiology reports. However, this study also has some limitations. It was retrospective and monocentric. In addition, the population may not be representative of the majority of populations affected by burn trauma, which are located mainly in developing countries. Indeed, risk factors for burn trauma are associated strongly with socioeconomic status, environmental factors, and race and ethnicity, as well as region of residence and patient comorbidities [29]. We focused on *S. aureus* EOP, which was the most common cause of EOP; we did not have sufficient data to explore EOP caused by other microorganisms. Finally, clinical practices in our BICU have changed over the years, which may have affected outcome profiles.

In this study, we identified *S. aureus* carriage as an independent and strong predictor of EOP; it was the only significant predictor in our burn population. As rapid point-of-care testing for *S. aureus* is readily available, we recommend testing of all patients at the time of admission for burn trauma, and the consideration of early preemptive treatment in all positive patients. Further studies are needed to evaluate whether this

new strategy improves outcomes and/or decreases MV duration and length of hospital stay.

Authors' contributions PE, YAQ, PV, and FS designed the study. MK, C-LB, CF, OP, and AF collected the data. AF, PE, YAQ J-LP, and J-PR analyzed the data. AF, PE, YAQ, and PV wrote the manuscript. All authors contributed to and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Funding No specific funding has been received for this work. YAQ has received grants from the European Commission Research Grant Program (FP7-PHAGOBURN), the Swiss Initiative in System Biology (SystemsX: MicroscapesX), the Swiss Platforms for Translational Medicine (SwissTransMed B5-platform), and the Swiss National Research Foundation (SNF #CRAGP3-151512 and #IZ73Z0-152319).

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee, and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Jeschke MG, Pinto R, Kraft R, Nathens AB, Finnerty CC, Gamelli RL et al (2015) Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Crit Care Med* 43:808–815
- Ansermino M, Hemsley C (2004) Intensive care management and control of infection. *BMJ* 329:220–223
- Wahl WL, Ahrens KS, Brandt MM, Rowe SA, Hemmilla MR, Arbabi S (2005) Bronchoalveolar lavage in diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 26:57–61
- Shirani KZ, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr (1987) The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 205: 82–87
- Traber DL, Linares HA, Herndon DN, Prien T (1988) The pathophysiology of inhalation injury—a review. *Burns Incl Therm Inj* 14: 357–364
- Hyllienmark P, Gårdlund B, Persson JO, Ekdahl K (2007) Nosocomial pneumonia in the ICU: a prospective cohort study. *Scand J Infect Dis* 39:676–682
- de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, Lorente L, Sánchez-Concheiro M, Díaz C et al (2001) Pneumonia in patients with severe burns : a classification according to the concept of the carrier state. *Chest* 119:1160–1165
- Worrall CL, Anger BP, Simpson KN, Leon SM (2010) Impact of a hospital-acquired/ventilator-associated/healthcare-associated pneumonia practice guideline on outcomes in surgical trauma patients. *J Trauma* 68:382–386

9. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R et al (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 122:2115–2121
10. Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O et al (2015) Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns* 41:956–968
11. Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pantet O et al (2016) Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections. *Burns* 42:564–570
12. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG (1998) Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 338:362–366
13. Atiyeh BS, Gunn SW, Dibo SA (2008) Metabolic implications of severe burn injuries and their management: a systematic review of the literature. *World J Surg* 32:1857–1869
14. Ikonomidis C, Lang F, Radu A, Berger MM (2012) Standardizing the diagnosis of inhalation injury using a descriptive score based on mucosal injury criteria. *Burns* 38:513–519
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29:530–538
16. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW et al (2007) American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 28:776–790
17. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16:128–140
18. Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference (2005) The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 33:1538–1548
19. R Core Team (2016) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Home page at: <https://www.R-project.org/>
20. Smith DL, Cairns BA, Ramadan F, Dalston JS, Fakhry SM, Rutledge R et al (1994) Effect of inhalation injury, burn size, and age on mortality: a study of 1447 consecutive burn patients. *J Trauma* 37:655–659
21. Brusselaers N, Hoste EA, Monstrey S, Colpaert KE, De Waele JJ, Vandewoude KH et al (2005) Outcome and changes over time in survival following severe burns from 1985 to 2004. *Intensive Care Med* 31:1648–1653
22. Santaniello JM, Luchette FA, Esposito TJ, Gunawan H, Reed RL, Davis KA et al (2004) Ten year experience of burn, trauma, and combined burn/trauma injuries comparing outcomes. *J Trauma* 57: 696–700; discussion 700–1
23. Belgian Outcome in Burn Injury Study Group (2009) Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg* 96:111–117
24. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10:505–520
25. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA et al (2014) Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients*. *Crit Care Med* 42:601–609
26. Duggal A, Rubenfeld G (2013) Year in review 2012: critical care—management. *Crit Care* 17:250
27. Mosier MJ, Pham TN (2009) American Burn Association Practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients. *J Burn Care Res* 30:910–928
28. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S (2012) Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 38:364–370
29. Peck MD (2011) Epidemiology of burns throughout the world. Part I: distribution and risk factors. *Burns* 37:1087–1100
30. El-Helbawy RH, Ghareeb FM (2011) Inhalation injury as a prognostic factor for mortality in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters* 24:82–88
31. Matsushima A, Tasaki O, Shimizu K, Tomono K, Ogura H, Shimazu T et al (2008) Preemptive antibiotic treatment based on gram staining reduced the incidence of ARDS in mechanically ventilated patients. *J Trauma* 65:309–315; discussion 315
32. Carter JEMP, Holmes JH (2008) An epidemiologic study of ventilator-associated pneumonia in burn patients. *J Burn Care Res*
33. Clancy M, Graepler A, Wilson M, Douglas I, Johnson J, Price CS (2006) Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1009–1017
34. Lee YJ, Chen JZ, Lin HC, Liu HY, Lin SY, Lin HH et al (2015) Impact of active screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: a quasi-experimental study in surgical intensive care unit. *Crit Care* 19:143

Article 5

Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring on the Prescription of Antibiotics in Burn Patients requiring Admission to the Intensive Care Unit

Fournier A, Eggimann P, Pantet O, J-L Pagani, Dupuis-Lozeron E, Pannatier A, Sadeghipour F, Voirol P, Que YA.

Antimicrob Agents Chemother. 2018 Feb 23;62(3).

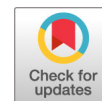
Résumé :

Introduction : La pharmacocinétique des médicaments est difficile à prédire chez les patients atteints de brûlures sévères. Nous avons donc décidé de conduire une étude prospective monocentrique randomisée et contrôlée afin d'évaluer l'impact d'un suivi thérapeutique (TDM) en temps-réel sur la prescription des antibiotiques dans la population brûlée.

Méthode : Entre octobre 2013 et octobre 2016, 45 patients brûlés admis consécutivement au centre des brûlés (CB) de Lausanne et traités par des anti-infectieux ont été suivis prospectivement. Parmi ces 45 patients, 38 ont pu être inclus dans l'étude avec 19 patients randomisés dans un groupe intervention (détermination des taux résiduels en temps-réel et adaptation des doses) et 19 patients randomisés dans un groupe avec prise en charge usuelle (administration des antibiotiques à la discrétion du médecin en charge du patient brûlé et résultats du TDM masqués).

Résultats : 73 épisodes infectieux correspondant à 82 cures d'antibiotiques ont été analysés. Le temps pour atteindre la cible ainsi que la proportion de taux résiduels au sein de celle-ci avant intervention étaient similaires entre les 2 groupes. Toutefois, après l'intervention, les taux résiduels du groupe avec TDM étaient plus souvent dans l'intervalle thérapeutique prédéfini (57/77 [74.0%] versus 48/85 [56.5%], OR ajusté=2.34 [95%CI : 1.17-4.81], p=0.018), le nombre de jours passés dans l'intervalle cible était supérieur (193 jours dans la cible / 297 jours avec antibiotiques [65.0%] versus 171 jours dans la cible / 311 jours avec antibiotiques [55.0%], OR ajusté=1.64 [95%CI: 1.16-2.32], p=0.005) et le nombre de taux infra-thérapeutiques était inférieur (25/118 [21.2%] versus 44/126 [34.9%], OR ajusté=0.47 [95%CI: 0.26-0.87], p=0.015).

Discussion - conclusion : Le TDM en temps-réel est une intervention efficace non seulement pour atteindre l'intervalle thérapeutique mais aussi pour maintenir les concentrations résiduelles au sein de l'intervalle cible prédéfini et éviter les sous-dosages en antibiotiques chez les patients brûlés souffrant d'infections. Une étude multicentrique pouvant inclure un grand collectif de patients brûlés est désormais nécessaire afin de pouvoir évaluer l'impact de cette stratégie sur le devenir des infections et l'émergence des résistances.



Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring on the Prescription of Antibiotics in Burn Patients Requiring Admission to the Intensive Care Unit

A. Fournier,^{a,b} P. Eggimann,^c O. Pantet,^c J. L. Pagani,^c E. Dupuis-Lozeron,^d A. Pannatier,^a F. Sadeghipour,^{a,b} P. Voirol,^{a,b} Y.-A. Que^e

^aService of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^bSchool of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

^cService of Intensive Care Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

^dUnit of Population Epidemiology, Department of Community Medicine, Primary Care and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

^eDepartment of Intensive Care Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

ABSTRACT As pharmacokinetics after burn trauma are difficult to predict, we conducted a 3-year prospective, monocentric, randomized, controlled trial to determine the extent of under- and overdosing of antibiotics and further evaluate the impact of systematic therapeutic drug monitoring (TDM) with same-day real-time dose adaptation to reach and maintain antibiotic concentrations within the therapeutic range. Forty-five consecutive burn patients treated with antibiotics were prospectively screened. Forty fulfilled the inclusion criteria; after one patient refused to participate and one withdrew consent, 19 were randomly assigned to an intervention group (patients with real-time antibiotic concentration determination and subsequent adaptations) and 19 were randomly assigned to a standard-of-care group (patients with antibiotic administration at the physician's discretion without real-time TDM). Seventy-three infection episodes were analyzed. Before the intervention, only 46/82 (56%) initial trough concentrations fell within the range. There was no difference between groups in the initial trough concentrations (adjusted hazard ratio = 1.39 [95% confidence interval {CI}, 0.81 to 2.39], $P = 0.227$) or the time to reach the target. However, thanks to real-time dose adjustments, the trough concentrations of the intervention group remained more within the predefined range (57/77 [74.0%] versus 48/85 [56.5%]; adjusted odd ratio [OR] = 2.34 [95% CI, 1.17 to 4.81], $P = 0.018$), more days were spent within the target range (193 days/297 days on antibiotics [65.0%] versus 171 days/311 days in antibiotics [55.0%]; adjusted OR = 1.64 [95% CI, 1.16 to 2.32], $P = 0.005$), and fewer results were below the target trough concentrations (25/118 [21.2%] versus 44/126 [34.9%]; adjusted OR = 0.47 [95% CI, 0.26 to 0.87], $P = 0.015$). No difference in infection outcomes was observed between the study groups. Systematic TDM with same-day real-time dose adaptation was effective in reaching and maintaining therapeutic antibiotic concentrations in infected burn patients, which prevented both over- and underdosing. A larger multicentric study is needed to further evaluate the impact of this strategy on infection outcomes and the emergence of antibiotic resistance during long-term burn treatment. (This study was registered with the ClinicalTrials.gov platform under registration no. NCT01965340 on 27 September 2013.)

KEYWORDS pharmacokinetics, antibiotics, burn patients, therapeutic drug monitoring

Received 30 August 2017 Returned for modification 18 October 2017 Accepted 6 December 2017

Accepted manuscript posted online 20 December 2017

Citation Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Pagani JL, Dupuis-Lozeron E, Pannatier A, Sadeghipour F, Voirol P, Que Y-A. 2018. Impact of real-time therapeutic drug monitoring on the prescription of antibiotics in burn patients requiring admission to the intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01818-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01818-17>.

Copyright © 2018 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Y.-A. Que, yok-ai.que@insel.ch.

P.V. and Y.-A.Q. contributed equally to this article.

Sepsis is a major cause of morbidity and mortality among burn patients (1–4). Burn patients often suffer from recurrent infections, caused by nosocomial multidrug-resistant microorganisms, that are difficult to treat (5, 6). The rapid spread of antibiotic resistance is currently a major challenge in burn care. As the number of new anti-infective drugs entering the market is disappointingly low, strategies to preserve the efficacy of currently approved antibiotics are urgently needed (7, 8).

Antibiotic stewardship programs may reduce the selective pressure induced by antibiotic misuse (9). In addition to rapidly identifying bacterial infections and systematically deescalating and shortening the duration of antibiotic treatment, these stewardship programs also include the close monitoring of pharmacokinetic (PK)-pharmacodynamic (PD) characteristics to further optimize antibiotic treatments while decreasing the risk that resistance will develop (10).

Therapeutic drug monitoring (TDM) was introduced into clinical practice primarily to improve efficacy and to limit the toxicity of antibiotics with narrow therapeutic windows (e.g., vancomycin, aminoglycosides). However, with the increasing availability of rapid dosing techniques, the number of drugs whose levels can be measured in the plasma of patients has grown tremendously over the last decade (11). It is currently possible to monitor the blood concentrations of antibiotics in real time to improve efficacy and avoid underdosing, which can favor bacterial regrowth and the emergence of resistant organisms. Several studies have demonstrated that TDM improves the prescription of antibiotics in various populations of hospitalized patients, including critically ill patients, with a direct impact on outcomes (11–17).

Altered metabolism, dramatic fluctuations in drug clearance, and rapid modifications in the volume of distribution make the administration of antibiotics to burn patients particularly complex. However, no recommendations exist to specifically guide the antibiotic dosage to be administered after burn trauma, and only a few studies have prospectively and systematically explored antibiotic PK under such conditions. Recently, we demonstrated that burn patients very often require drastic modifications of the standard antibiotic doses recommended by the manufacturers to avoid both under- and overdosing (15). We conducted a 3-year prospective, monocentric, randomized, controlled clinical trial to determine the extent of under and overdosing of antibiotics and further evaluate the impact of systematic TDM with same-day real-time dose adaptation to reach and maintain antibiotic concentrations within the therapeutic range.

RESULTS

Patient characteristics. Between 23 October 2013 and 31 October 2016, 45 out of 83 burn patients (54.2%) admitted to the Lausanne burn intensive care unit (BICU) received intravenous antibiotics. Ultimately, 39 (86.7%) of these were included in the study. One patient withdrew consent after randomization, so that 19 patients were finally randomized to the intervention group and 19 were randomized to the control group (Fig. 1). The burn patients' characteristics are presented in Table 1. Most of the patients were male (71.1%), the median age was 55 years (25th and 75th percentiles, 31 and 71 years, respectively), and the median total body surface area (TBSA) affected was 20% (25th and 75th percentiles, 13% and 35%, respectively). Twenty-four out of 38 (63.2%) patients suffered from inhalation injury. The median duration of hospitalization was 22.5 days (25th and 75th percentiles, 12 and 42 days, respectively), with the minimum duration being 4 days and the maximum being 115 days. Two patients (5.3%) in the standard-of-care group died after decisions to withdraw therapy.

Characteristics of infection episodes. Among the 38 randomized patients, we observed 73 episodes of infection, which accounted for 1.9 infection episodes per patient and 41 antibiotic cures per randomization group (Fig. 1 and Table 2). The most frequently encountered infections were pneumonia ($n = 42$, 57.5%) and burn wound infections ($n = 16$, 21.9%) (Tables 2 and 3). There were 62 (84.9%) microbiologically documented infection episodes, with the following bacteria being isolated the most frequently: *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 7$, 11.3%), *Staphylococcus aureus* ($n = 6$, 9.7%),

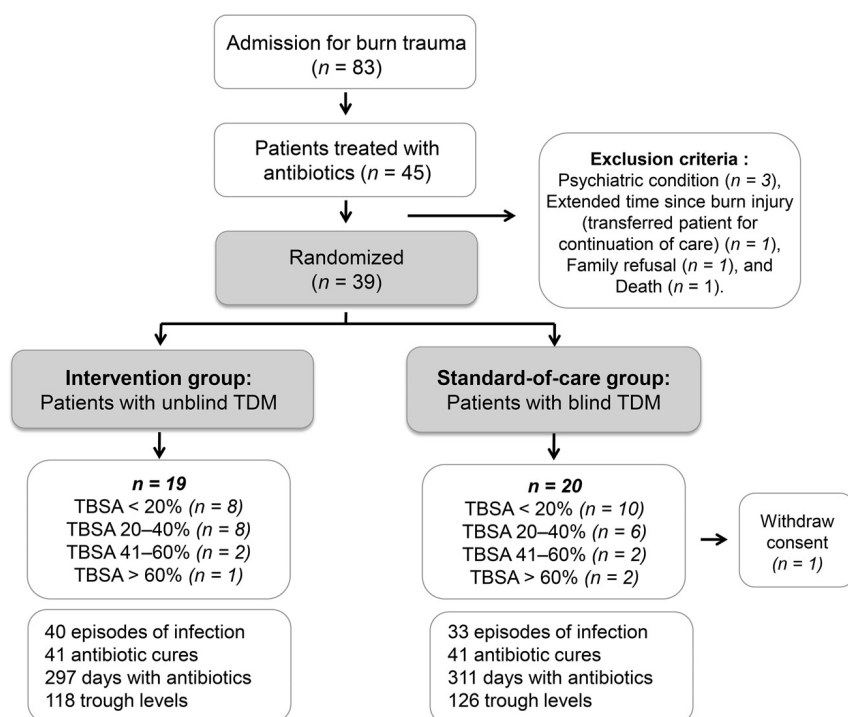


FIG 1 Study flowchart. TDM, therapeutic drug monitoring; TBSA, total body surface area.

and *Streptococcus pneumoniae* ($n = 4$, 6.5%) (Fig. 2 and Table 2). The most commonly prescribed antibiotics were meropenem, amoxicillin, piperacillin-tazobactam, and ceftriaxone (Table 3). The duration of treatment (7 days [25th and 75th percentiles, 4.5 and 9 days, respectively]) and antibiotic consumption were similar between the groups (Table 3).

Study endpoints. A total of 244 measurements of antibiotic concentrations were obtained during the study period: 118 in the intervention group and 126 in the standard-of-care group (Tables 2 and 3; see also Table S3 in the supplemental material). The MIC of the causative organism could be set as the target for 53 out of 73 (73%) episodes of infection (Table 2). Before the intervention, i.e., at the time of first measurement of each antibiotic course), only 46/82 (56%) initial trough concentrations

TABLE 1 Burn patient characteristics^a

Characteristic	All patients	Patients with unblind TDM (intervention group)	Patients with blind TDM (standard-of-care group)
No. of patients	38	19	19
No. (%) of male patients	27 (71.1)	15 (78.9)	12 (63.2)
Median (25th percentile, 75th percentile) age (yr)	55.0 (31.0, 71.3)	61.0 (32.0, 72.0)	51.0 (24.0, 69.0)
Median (25th percentile, 75th percentile) admission wt (kg)	74.5 (67.0, 86.9)	80.0 (68.0, 95.0)	71.1 (67.0, 84.1)
Median (25th percentile, 75th percentile) TBSA affected (%)	20.0 (12.8, 35.3)	20.0 (13.0, 25.0)	21.5 (12.0, 36.0)
No. (%) of patients with TBSA affected (%) of:			
<20	17 (44.7)	8 (42.1)	9 (47.4)
20–40	13 (34.2)	8 (42.1)	6 (31.6)
41–60	5 (13.2)	2 (10.5)	2 (10.5)
>60	3 (7.9)	1 (5.3)	2 (10.5)
Median (25th percentile, 75th percentile) SAPS II	29.5 (21.5, 42.8)	31.0 (22.0, 42.0)	28.0 (20.0, 45.0)
Mean $\pm$ SD Ryan score	1.2 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.8
No. (%) of patients with inhalation lesions	24 (63.2)	13 (68.4)	11 (57.9)
Median (25th percentile, 75th percentile) length of stay (days)	22.5 (12.0, 42.0)	27.0 (13.0, 45.0)	20.0 (12.0, 40.0)
No. (%) of patients who died in BICU	2 (5.3)	0	2 (10)

^aBICU, burn intensive care unit; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; TBSA, total body surface area; TDM, therapeutic drug monitoring.

TABLE 2 Characteristics of infection episodes and antibiotic concentrations^a

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d								
Intervention group 19	M	41	1	Pneumonia (<i>Haemophilus influenzae</i>)	Ceftriaxone	1	No	40.8	No	0.015	0.015								
			2	Burn wound (<i>Escherichia coli</i>)	Meropenem	1	No	8.9 ↑	Decrease										
						2	Yes	17.7 ↑	Already adapted										
						4	Yes	7.7	No										
						6	Yes	4.3	No										
						8	Yes	6.3	No										
						10	Yes	9.6 ↑	No										
						2	Yes	55.1	No										
						4	Yes	32.3	No										
						6	Yes	36.5	Decrease ^e										
89	F	20	3	Burn wound (<i>S. aureus</i>)	Cefazolin	2	Yes	55.1	No	0.006	0.06								
						4	Yes	32.3	No										
						6	Yes	36.5	Decrease ^e										
						8	Yes	16.7	No										
						10	Yes	16.1	No										
						2	Yes	3.3	Increase										
						4	No	8.9	No										
						2	No	2.5	No										
						3	No	1.3 ↓	Increase										
						4	Yes	1.5	No										
19	M	40	4	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i>)	Amoxicillin	2	Yes	3.3	Increase	0.094 0.094/— 0.008	0.117 0.117/— 0.008								
						4	No	8.9	No										
						2	No	2.5	No										
						3	No	1.3 ↓	Increase										
						4	Yes	1.5	No										
						6	Yes	3.7	Increase										
						8	Yes	22.5 ↑	AB switch										
						2	No	34.2/4.5 ↑	No										
						57	M	25	7			Pneumonia (<i>S. aureus</i>)	Amox-clav	4	No	43.6/6.4 ↑	No	0.5	0.625
														6	No	75.7/25.5 ↑	No		
8	No	31.0/23.2	No																
2	No	2.9 ↓	Increase																
4	Yes	4.7	No																
6	Yes	3.6	No																
8	Yes	3.8	No																
5	No	0.5 ↓	No																
2	Yes	10.8 ↑	Decrease																
35 71	F F	15 18	8 9	Pneumonia (<i>S. aureus</i>) Pneumonia (<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>)	Flucloxacillin Meropenem					5	No			0.5 ↓	No	Not in routine 0.06/0.015	Not in routine 0.06/0.015		
						2	Yes	10.8 ↑	Decrease										
						5	Yes	7.9	No										
						6	Yes	7.1	No										
						8	Yes	5.0	No										
						11	Yes	8.2	No										
						14	Yes	12.1 ↑	No										
						2	No	1.4/5.6^f	No										
						89	F	11	Burn wound (<i>E. aerogenes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>)	Imipenem	4	No	1.9/7.8^f	No	0.5/— 0.625/—			0.625/—	
											6	No	3.1/12.3	No					
8	No	2.8/11.0	No																
10	No	2.6/9.7	No																

TABLE 2 (Continued)

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d
81	M	6	12	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i>)	Ceftriaxone	4	Yes	17.2	No	0.008	0.08
			6				Yes	18.4	No		
			8				Yes	26.1	No		
62	M	2	13	Pneumonia (<i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i>)	Ceftriaxone	2	Yes	23.7	No	0.25/1.00	2.5/10.00
			5				Yes	33.0	No		
66	F	20	14	Burn wound (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	1.3	No	0.25	0.25
			4				Yes	0.7	No		
			6				Yes	1.0	No		
			8				Yes	0.7	No		
32	M	13	15	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i>)	Amox-clav	2	Yes	1.0	No	0.03	0.037
			4		Amoxicillin		Yes	0.7	No		
			6				Yes	0.8	No		
72	M	23	16	Pneumonia (oropharyngeal flora)	Amox-clav	2	No	44.6 ↑	No		
			4				No	1.3 ↓	No		
			6				No	1.2 ↓	No		
76	M	5	17	Pneumonia (<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>S. aureus</i>)	Pip-tazo	5	No	1.4/1.0 ↓	Increase	1.0/—	1.54/—
			6				No	3.7/1.3 ↓	No		
			2		Meropenem		No	3.6	No		
			4				No	6.5	No		
			6				No	10.7	No		
19			1	Pneumonia (MSSA, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>)	Pip-tazo	1	No	77.7/15.2 ↑	AB switch		
20			1	Sepsis (nonidentified microorganism)	Ceftriaxone	1	No				
			1		Meropenem		No	10.9	No		
			2				No	11.7	No		
68	M	25	21	Pneumonia (<i>H. influenzae</i>)	Meropenem	1	No	2.6	No	0.25	0.25
			2				Yes	1.8	No		
			4				Yes	1.2	No		
			2		Amox-clav		Yes	13.1	No	2.0	2.5
			4				Yes	8.4	No		
			6				Yes	17.1	No		
22			2	Pneumonia (<i>Enterobacter cloacae</i>)	Meropenem	2	Yes	0.7	No	0.03	0.03
			3				Yes	0.9	No		
			2		Ertapenem		Yes	0.3	No	0.012	0.12
			4				Yes	0.3	No		
61	M	20	23	Pneumonia (oropharyngeal flora)	Amox-clav	2	No	3.1 ↓	Increase		
			3				No	2.4 ↓	AB switch		
24			1	Pneumonia (<i>Hafnia alvei</i>)	Meropenem	1	No	2.8	No	0.03	0.03
			2				Yes	1.7	No		
			4				Yes	3.3	No		
35	M	20	25	Burn wound (<i>Streptococcus bovis</i>)	Amox-clav	3	No	0.8 ↓	Increase	0.25	0.312
			4				Yes	2.2 ^g ↓	Increase		
			6				Yes	1.0 ^g ↓	No		

(Continued on next page)

TABLE 2 (Continued)

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d
43	M	18	26	Pneumonia (<i>E. aerogenes</i>)	Pip-tazo	2	Yes	0.9/0.2 ↓	Increase	1.5	2.31
			27	Catheter infection (<i>K. pneumoniae</i>)	Meropenem	4	Yes	1.7/0.3^h	No		
			28	Burn wound (<i>P. aeruginosa</i>)	Pip-tazo	6	Yes	1.1/0.2 ↓	No		
			29	Burn wound and pneumonia (<i>C. koseri</i>)	Meropenem	2	Yes	0.3	No	0.03	0.03
31	M	48	30	Burn wound and pneumonia (<i>C. koseri</i>)	Pip-tazo	2	No	1.8/0.4 ↓	Increase	1.5	2.31
			31	Chronic pansinusitis, acutized (nonidentified microorganism)	Ceftazidime	4	Yes	29.8/3.4	No		
			32	Chronic pansinusitis, acutized (nonidentified microorganism)	Ceftazidime	2	No	7.3 ⁱ	No	2.0	2.5
			33	Chronic pansinusitis, acutized (nonidentified microorganism)	Amox-clav	4	No	6.2 ^j	No		
80	M	12	34	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Amox-clav	2	Yes	5.4	No	4.0/4.0	5.0/5.0
			35	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	3.2 ↓	No		
			36	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Ceftriaxone	6	Yes	7.6	No		
			37	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	3.7	No	0.06/0.032	0.6/0.32
31	M	63	38	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	3.2	No		
			39	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	1.1 ↓	Increase		
			40	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	0.7 ↓	Already adapted		
			41	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	5.7	No		
31	M	63	42	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	3.3	No		
			43	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	7.5	No		
			44	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	1.6	No		
			45	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	1.8	No		
31	M	63	46	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	2.9	No		
			47	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	8.4	No	0.12	1.2
			48	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	4.9 ↓	Increase		
			49	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	11.4	No		
31	M	63	50	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	12.1	No		
			51	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	9.7	No		
			52	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	3.5/0.9 ↓	Increase	3.0/6.0	4.62/9.24
			53	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	1.3/0.4 ↓	Already adapted		
31	M	63	54	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	7.8/2.0^h	No		
			55	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	18.7^h	No	8.0	80
			56	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	15.7^h	AB switch		
			57	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	1.0 ↓	AB switch	1.0	1.25
31	M	63	58	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	0.3 ↓	Increase	0.12	0.12
			59	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	2.0	No		
			60	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	11.5 ↑	Decrease		
			61	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	10.3 ↑	Decrease	0.06/0.015	0.06/0.015
31	M	63	62	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	No	4.0	No		
			63	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes	3.0	No		
			64	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes				
			65	Burn wound and pneumonia (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	2	Yes				

(Continued on next page)

TABLE 2 (Continued)

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d
Standard-of-care group											
69	F	10	39	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i>)	Amoxicillin	2	Yes	4.3	Blind TDM	0.032	0.04
								2.8	Blind TDM		
								1.6	Blind TDM		
36	M	60	40	Pneumonia (<i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>)	Meropenem	2	No	1.5	Blind TDM	1.00/— 0.12/0.03	1.25/— 0.12/0.03
								0.8 ↓	Blind TDM		
								2.2 ↓	Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
42			41	Pneumonia (<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. cloacae</i>)	Meropenem	2	Yes		Blind TDM		
								0.2	Blind TDM		
								0.5	Blind TDM		
								4.3	Blind TDM		
								46.5 ↑	Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
43			42	Ileal perforation (nonidentified microorganism)	Meropenem	10	No		Blind TDM		
								2.3	Blind TDM		
								3.8	No ^e		
								30.1 ↑	Blind TDM		
								0.7 ↓	Increase ^f		
								2.4	Blind TDM		
								8.3	Blind TDM		
								0.5 ↓	Blind TDM		
								6.0	Blind TDM		
								4.3	Blind TDM		
								5.0	Blind TDM		
								0.4 ↓	Blind TDM		
								0.4 ↓	Blind TDM		
								0.5 ↓	Blind TDM		
								1.3 ↓	Blind TDM		
44			43	Catheter infection (<i>P. aeruginosa</i>)	Ceftazidime	2	Yes		Blind TDM	1.00	1.25
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
45			44	Burn wound (<i>P. aeruginosa</i>)	Meropenem	3	Yes		Blind TDM	2.00	2.00
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
46			45	Pneumonia (<i>S. aureus</i>)	Meropenem	2	No		Blind TDM	Not in routine	Not in routine
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
47			46	Pneumonia (<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>)	Amox-clav	2	No		Blind TDM	0.25/—	0.312/—
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		
									Blind TDM		

(Continued on next page)

TABLE 2 (Continued)

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d
51	M	27	47	Pneumonia (<i>H. influenzae</i>)	Ceftriaxone	1	Yes	14.0	Blind TDM	<0.016	<0.16
			2				Yes	11.3	Blind TDM		
			4				Yes	15.0	Blind TDM		
24	M	14	48	Pneumonia (<i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>)	Ceftriaxone	6	Yes	62.6	Blind TDM		
			2				No	6.0 ↓	Blind TDM	0.016/—	0.16/—
			4				No	4.1 ↓	Blind TDM		
57	M	12	49	Burn wound (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	Pip-tazo	2	No	2.1/0.3 ↓	Blind TDM	—/0.03	—/0.046
53	F	12	50	Urinary tract (<i>P. mirabilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>)	Amox-clav	4	No	2.0/0.3 ↓	Blind TDM		
			2				No	3.7 ↓	Blind TDM		
42	F	8	51	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>)	Amox-clav	4	No	5.2 ↓	Blind TDM		
			6				No	4.6 ↓	Blind TDM		
			2				Yes	1.1 ↓	Blind TDM	0.015/2.0	0.019/2.5
83	M	18	52	Pneumonia (<i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>)	Meropenem	4	Yes	2.7	Blind TDM		
			6				Yes	1.5 ↓	Blind TDM		
			8				Yes	1.3 ↓	Blind TDM		
			3				Yes	2.1	Blind TDM	0.06/0.015	0.06/0.015
			4				Yes	42.7 ↑	Blind TDM		
			6				Yes	2.2	Blind TDM		
			1				No	38.4/6.7 ↑	Blind TDM		
53				Pneumonia (nonidentified microorganism)	Pip-tazo	2	No	51.2/10.3 ↑	Blind TDM		
			4				No	49.6/3.5 ↑	Blind TDM		
			6				No		Blind TDM		
			8				No	39.5/9.1 ↑	Blind TDM		
			10				No	20.1/7.3	Blind TDM		
54				Pneumonia (nonidentified microorganism)	Meropenem	2	No	3.9	Blind TDM		
25	M	70	55	Urinary tract (<i>E. faecalis</i>)	Amoxicillin	4	No	2.4	Blind TDM	0.5	0.625
			2				Yes	2.2	Blind TDM		
			4				Yes	0.6	Blind TDM		
			6				Yes	1.8	Blind TDM	0.03/0.06	0.03/0.06
56, 57				Burn wound and VAP (<i>P. mirabilis</i> , <i>Serratia marcescens</i>)	Meropenem	2	Yes	1.0	Blind TDM		
			2				Yes	0.1 ↓	Blind TDM	0.006/0.032	0.06/0.32
			4				Yes	0.1 ↓	AB switch ^e		
			1				Yes	1.0	No ^f	0.03/0.06	0.03/0.06
			2				Yes	0.6	Blind TDM		
			3				Yes	0.2	Blind TDM		
			4				Yes	0.5	Blind TDM		
			6				Yes	0.4	Blind TDM		
58				Pneumonia (<i>P. mirabilis</i>)	Meropenem	1	No	11.7 ↑	Blind TDM		
			2				No	1.3 ↓	Blind TDM		

(Continued on next page)

TABLE 2 (Continued)

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d
93†	M	22	59	Pneumonia (<i>S. aureus</i>)	Ceftriaxone	3	Yes	7.5	Blind TDM	0.19	1.9
						5	Yes	8.0	Blind TDM		
						6	Yes	5.9	Blind TDM		
71	M	18	60	Pneumonia (<i>S. aureus</i>)	Amox-clav	2	Yes	16.9	Blind TDM	2.0	2.5
						4	Yes	17.3	Blind TDM		
						2	Yes	1.2	Blind TDM	0.015/0.015/0.12/0.06	0.015/0.015/0.12/0.06
17	M	64	61, 62	Burn wound (<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i>) and peritonitis	Pip-tazo	2	No	20.3/2.4	Blind TDM	1.5/—	2.31/—
						4	No	17.8/2.1	Blind TDM		
						6	No	14.6/2.2	No/		
63				Pneumonia (<i>K. oxytoca</i>)	Meropenem	8	No	12.9/2.2	Blind TDM		
						10	No	8.6/1.9	No/		
						1	Yes	1.3	Blind TDM	0.03	0.03
64				Sepsis (nonidentified microorganism)	Meropenem	2	Yes	1.7	Blind TDM		
						4	Yes	15.4 ↑	Blind TDM		
						6	Yes	3.1	Blind TDM		
65				Pneumonia (<i>K. oxytoca</i>)	Meropenem	8	Yes	2.2	Blind TDM		
						2	No	0.5 ↓	Blind TDM		
						3	No	0.5 ↓	Blind TDM		
16	M	55	66	Bacteremia (<i>Bacillus</i> spp., <i>Granulicatella adiacens</i>)	Imipenem	4	Yes	0.3 ↓	Blind TDM		
						6	No	0.4 ↓	Blind TDM		
						1	Yes	0.7	Blind TDM	0.03	0.03
66				Pneumonia (<i>K. oxytoca</i>)	Ceftriaxone	2	Yes	23.5	Blind TDM	0.047	0.47
						4	Yes	39.4	Blind TDM		
						2	Yes	1.4/0.8*	Blind TDM	0.12/>32	0.15/>40
67				Pneumonia (<i>E. coli</i>)	Amox-clav	4	Yes	1.6/1.0*	Blind TDM		
						6	Yes	1.9/0.9*	Blind TDM		
						8	Yes	2.5/1.5*	Blind TDM	1.0/1.0	1.25/1.25
68	M	15	69	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i>)	Pip-tazo	2	Yes	0.7 ↓	Blind TDM		
						3	Yes	0.9 ↓	Blind TDM		
						4	Yes	1.9/0.3	Blind TDM	0.5	0.77
70	F	11	70	Postgrafting antibiotic	Amox-clav	2	Yes	3.9/0.7	Blind TDM		
						4	Yes	0.5/0.1 ↓	Blind TDM		
						6	Yes	1.0/0.2	Blind TDM		
50	M	68	69	Pneumonia (<i>S. pneumoniae</i>)	Amox-clav	2	Yes	0.4	Blind TDM	0.015	0.019
						4	No	9.6	Blind TDM		
						6	No	15.2	Blind TDM		
62	F	36	71	Pneumonia (<i>E. coli</i>)	Pip-tazo	3	Yes	12.9/3.5	Blind TDM	2.0	3.08
						4	Yes	12.7/3.4	Blind TDM		
						6	Yes	39.8/8.8 ↑	Blind TDM		
62	F	36	71	Pneumonia (<i>E. coli</i>)	Pip-tazo	1	Yes	3.4/0.7	Blind TDM	0.75	1.16
						3	Yes	1.7/0.4	Blind TDM		
						4	Yes	7.0/1.3	Blind TDM		

(Continued on next page)

TABLE 2 (Continued)

Group and age (yr)	Gender	TBSA (%)	Episode no.	Infection type(s) [microorganism(s)]	Antibiotic	Day of TDM request ^b	Availability of MIC ^c	Trough level (mg/liter)	Adaptation of the dosage	Free MIC (mg/liter)	Total MIC (mg/liter) ^d
83†	F	35	72	Pneumonia (<i>Pantoea</i> spp.)	Ceftriaxone Amox-clav	6	Yes	15.2/1.9	Blind TDM		
						8	Yes	14.0/1.9	Blind TDM		
						10	Yes	17.1/2.5	Blind TDM		
						2	No	7.5 ↓	Blind TDM		
						2	Yes	12.6	Blind TDM	2.0	2.5
						4	Yes	7.7	Blind TDM		
						2	Yes	28.0	Blind TDM	0.03	0.3
						2	No	11.7	Blind TDM		
						4	No	13.5	Blind TDM		
						6	No	11.4	Blind TDM		

^aAbbreviations and symbols: AB, antibiotic; Amox-clav, amoxicillin-clavulanic acid; F, female; M, male; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; Pip-tazo, piperacillin-tazobactam; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; TBSA, total body surface area; VAP, ventilator-associated pneumonia; †, death; bold, in the appropriate trough level; ‡, trough level that is too high; ↓, trough level that is too low; —, no change in concentration.

^bSince the start of antibiotherapy.

^cAt the time of trough level interpretation.

^dAccording to the level of protein binding (see Table S2 in the supplemental material for more details).

^eNeurotoxicity suspected.

^fThe TDM consultant took into account only one MIC.

^gThe TDM consultant did not take into account the available MIC.

^hThe TDM consultant did not take into account the level of protein binding.

ⁱChange on the antibiogram (>8 mg/liter if no MIC).

^jRescue TDM (unblind trough level).

^kInappropriate antibiotic (*G. adiacens* MIC > 32 mg/liter).

TABLE 3 Infections characteristics and antibiotic level results

Infection characteristics and antibiotic levels	All patients	Patients with unblind TDM (intervention group)	Patients with blind TDM (standard-of-care group)
No. (%) of patients with the following infection type:	73	40	33
Pneumonia	42 (57.5)	22 (55.0)	20 (60.6)
Burn wound infection	16 (21.9)	9 (22.5)	7 (21.2)
Sepsis of unknown origin	4 (5.5)	3 (7.5)	1 (3.0)
Urinary tract infection	3 (4.1)	1 (2.5)	2 (6.1)
Catheter-related infection	2 (2.7)	1 (2.5)	1 (3.0)
Peritonitis	2 (2.7)	1 (2.5)	1 (3.0)
Postgrafting antibiotics	2 (2.7)	2 (5.0)	0
Others	2 (2.7)	1 (2.5)	1 (3.0)
No. (%) of patients with the following infection outcomes:			
Total	67 ^a	36	31
Resolved	63 (94.0)	33 (91.7)	30 (96.8)
Unresolved	4 (6.0)	3 (8.3)	1 (3.2)
No. of antibiotic levels	244	118	126
No. of appropriate antibiotic levels/no. of antibiotic levels (%)			
Total	151/244 (61.9)	79/118 (66.9)	72/126 (57.1)
First antibiotic levels	46/82 (56.1)	22/41 (53.7)	24/41 (58.5)
Subsequent antibiotic levels	105/162 (64.8)	57/77 (74.0)	48/85 (56.5)
No. of not appropriate antibiotic levels/total no. of antibiotic levels (%)			
Total	92/244 (37.7)	38/118 (32.3)	54/126 (42.9)
Below the predefined target	69/244 (28.3)	25/118 (21.2)	44/126 (34.9)
Over the predefined target	23/244 (9.4)	13/118 (11.0)	10/126 (7.9)
No. of patients whose TBSA was affected analyzed	82	41	41
No. of patients with the following TBSA affected (%) with target antibiotic levels:			
Total	105	70	35
<20	29	20 (69.0)	9 (31.0)
20–40	35	23 (65.7)	12 (34.3)
>40	41	14 (34.1)	27 (65.9)
No. of patients with the following TBSA affected (%) with antibiotic levels out of target			
Total	57	20	37
<20	16	5 (31.2)	11 (68.8)
20–40	18	10 (55.6)	8 (44.4)
>40	23	5 (21.7)	18 (78.3)
No. (%) of cures/no. (%) of defined daily doses of antibiotics			
Total	82/1,468.8	41/731.1	41/737.7
Amoxicillin	22 (25.6)/726.7 (49.5)	10 (24.4)/383.1 (52.4)	12 (29.3)/343.6 (46.6)
Meropenem	27 (32.9)/411.8 (28.0)	14 (34.2)/239.3 (32.7)	13 (31.7)/172.5 (23.4)
Flucloxacillin	2 (2.4)/121 (8.2)	1 (2.4)/17 (2.3)	1 (2.4)/104 (14.1)
Piperacillin-tazobactam	12 (14.6)/88.2 (6.0)	6 (14.6)/33.9 (4.6)	6 (14.6)/54.3 (7.4)
Ceftriaxone	12 (14.6)/61 (4.2)	6 (14.6)/28.5 (3.9)	6 (14.6)/32.5 (4.4)
Imipenem-cilastatin	2 (2.4)/17.1 (1.2)	1 (2.4)/5.8 (0.8)	1 (2.4)/11.3 (1.5)
Ceftazidime	2 (2.4)/17 (1.2)	1 (2.4)/3.5 (0.5)	1 (2.4)/13.5 (1.8)
Ertapenem	2 (2.4)/11 (0.7)	1 (2.4)/5 (0.7)	1 (2.4)/6 (0.8)
Cefazolin	1 (1.2)/15 (1.0)	1 (2.4)/15 (2.1)	0/0.0
No. (%) of patients with appropriate antibiotic levels for the most-used antibiotics			
Meropenem	43/63 (68.3)	28/36 (77.8)	15/27 (55.6)
Amoxicillin	23/35 (65.7)	12/18 (66.7)	11/17 (64.79)
Piperacillin-tazobactam	17/28 (60.7)	4/9 (44.4)	13/19 (68.4)
Ceftriaxone	10/11 (90.9)	4/4 (100.0)	6/7 (85.7)

^a73 episodes of infection – (4 concomitant sites of infection + 2 patients receiving postgrafting antibiotics).

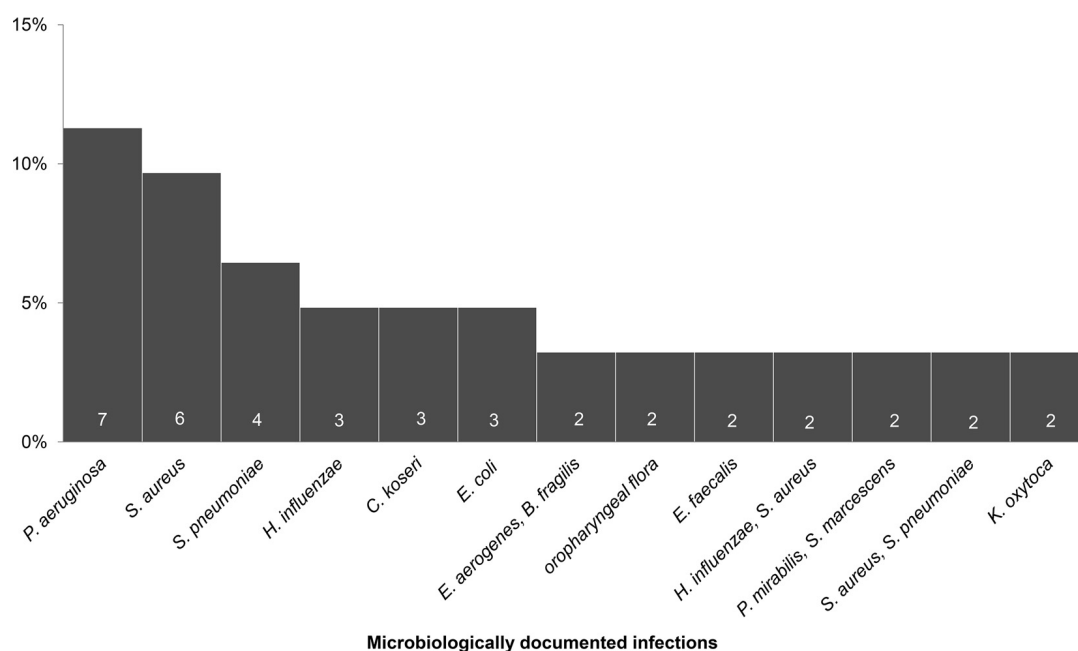


FIG 2 Isolated microorganisms. *H. influenzae*, *Haemophilus influenzae*; *C. koseri*, *Citrobacter koseri*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. aerogenes*, *Enterobacter aerogenes*; *B. fragilis*, *Bacteroides fragilis*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; *P. mirabilis*, *Proteus mirabilis*; *S. marcescens*, *Serratia marcescens*; *K. oxytoca*, *Klebsiella oxytoca*.

fell within the range, with no differences being seen between the groups (22/41 [53.7%] in the intervention group versus 24/41 [58.5%] in the standard-of-care group) (Table 2). Following the intervention, the numbers of trough levels within the target range was higher in the intervention group when considering all subsequent measurements (57/77 [74.0%] for the intervention group versus 48/85 [56.5%] for the standard-of-care group; adjusted odds ratio [OR] = 2.34 [95% confidence interval {CI}, 1.17 to 4.81], $P = 0.018$; unadjusted OR = 2.20 [95% CI, 1.14 to 4.33], $P = 0.021$) (Tables 2 and 3). There was no difference between the groups regarding the time to reach the target (adjusted hazard ratio [HR] = 1.39 [95% CI, 0.81 to 2.39], $P = 0.227$; unadjusted HR = 1.29 [95% CI, 0.77 to 2.16], $P = 0.341$). For 17 antibiotic cures (9 in the standard-of-care group and 8 in the intervention group), there was no other measurement after the first one due to antibiotic switches (deescalation [$n = 9$], escalation [$n = 3$]), patient transfers [$n = 4$], or end of therapy [$n = 1$]).

Patients in the intervention group spent more days within the predefined target range than did patients in the standard-of-care group (193 out of 297 days on antibiotic [65.0%] versus 171 out of 311 days on antibiotic [55.0%]; adjusted OR = 1.64 [95% CI, 1.16 to 2.32], $P = 0.005$; unadjusted OR = 1.52 [95% CI, 1.10 to 2.11], $P = 0.012$). The number of measurements below the lower limit was significantly higher among patients in the standard-of-care group (25/118 [21.2%] versus 44/126 [34.9%]; adjusted OR = 0.47 [95% CI, 0.26 to 0.87], $P = 0.015$; unadjusted OR = 0.50 [95% CI, 0.28 to 0.88], $P = 0.018$) (Tables 2 and 3), while the number of antibiotic concentrations measurements above the upper limit was similar between the two groups (13/118 [11.0%] versus 10/126 [7.9%]; adjusted OR = 1.48 [95% CI, 0.60 to 3.74], $P = 0.399$; unadjusted OR = 1.44 [95% CI, 0.61 to 3.50], $P = 0.412$) (Tables 2 and 3). The concentrations in young severely burned patients, especially when they presented with renal hyperclearance, were frequently and sometimes repeatedly below the therapeutic target (Table 2). Total antibiotic consumption (the defined daily dose [DDD]) was not statistically significantly different between groups (β adjusted = -0.34 [95% CI, -5.04 to 4.38], $P = 0.886$; β unadjusted = -0.94 [95% CI, -5.45 to 3.56], $P = 0.677$). No difference in infection outcomes was observed (33 successful episodes/36 episodes of infection [91.7%] in the intervention group versus 30 successful episodes/31 episodes of infection [96.8%] in the standard-of-care group).

Rescue TDM. In the standard-of-care group, 6 measurements of trough levels necessitated rescue in 3 patients with severe burns (TBSA affected of $\geq 60\%$; meropenem [$n = 3$], ertapenem [$n = 1$], piperacillin-tazobactam [$n = 2$]). Two trough-level measurements were below the target range, and both resulted in prescription changes: one increase in the drug dosage and one antibiotic switch (see Table S4 for more details). After removing the 3 patients for whom rescue TDM was requested from the analysis, the intervention (i) increased the frequency of trough level measurements within the predefined target range (57/77 [74.0%] versus 35/68 [51.5%]; adjusted OR = 2.69 [95% CI, 1.32 to 5.57], $P = 0.007$; unadjusted OR = 2.69 [95% CI, 1.35 to 5.46], $P = 0.005$) and (ii) did not reduce the time needed to reach the target (adjusted HR = 1.41 [95% CI, 0.81 to 2.44], $P = 0.225$; unadjusted HR = 1.32 [95% CI, 0.77 to 2.25], $P = 0.313$).

DISCUSSION

This 3-year prospective monocentric, randomized, controlled trial demonstrated that real-time TDM with same-day dose adaptation was effective in reaching and maintaining therapeutic trough levels and avoiding underdosing in infected burn patients. At the initiation of antibiotic therapy, less than 60% of patients had an adequate antibiotic trough level. However, burn patients that benefited from the intervention subsequently spent more days within the predefined target range than did patients treated with the standard of care. This effect held true regardless of burn severity.

To our knowledge, this is the first randomized prospective study showing that a pharmacokinetic intervention guided on the basis of real-time TDM in patients with severe burns requiring admission to the ICU effectively improves the probability that drug concentrations will be within the therapeutic range during antibiotic treatment. Over a 1-year period, Patel et al. conducted a prospective study evaluating the impact of TDM in burn patients treated with β -lactams in a ward environment (18). The authors excluded critically ill burn patients and did not stratify the randomization according to burn severity. The results of the study showed that empirical β -lactam dosing did not consistently achieve the therapeutic targets and resulted in significant variability in trough antibiotic concentrations after burn trauma.

Our population of burn patients requiring admission to an intensive care unit (ICU) was similar to the populations previously described by others in terms of age, inhalation injury, and burn severity (18–23). As we and others have reported, sepsis after burn trauma is typically caused by pneumonia or infections of burn wounds (24–28). Such infections are typically due to *P. aeruginosa* and *S. aureus* (7, 8). While broad-spectrum antibiotics are among those prescribed most frequently to fight infection, the use of imipenem-cilastatin in comparison to meropenem was surprisingly uncommon, probably because of the former's greater variability in the trough concentration, as we have reported previously (15). Burn trauma differentially affected the pharmacokinetics of highly protein-bound antibiotics: while ceftriaxone trough concentrations were mostly within the target range, flucloxacillin trough levels often fell below the predefined target range, probably as a consequence of increased clearance in burn patients (29, 30). In one case, this effect may have been the result of a physician's underdosing (2 g 3 times/day versus the standard recommended dosage of 2 g 4 to 6 times/day).

Our study protocol allowed physicians to ask for rescue TDM in cases of poor clinical evolution. Per physician special request, 6 rescue measurements of trough concentrations were obtained for 3 severely burned patients presenting with a TBSA affected of $\geq 60\%$. These interventions resulted in an increased dose of antibiotics in one case and an antibiotic switch in the second case. These unblind requests may highlight the importance of TDM in this complex population of patients and suggest that systematic TDM, still available on request for clinicians, has progressively become the standard of care at the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) BICU, especially after severe burn trauma. After removing these patients from subsequent analyses, the per protocol

analysis confirmed the results of the intention-to-treat analysis and the effect of real-time TDM.

Our study has several strengths. First, it is a prospective and randomized study that included consecutive burn patients admitted to a tertiary hospital BICU over the course of 3 years. Second, our study benefited from an experienced team of certified pharmacologists and infectious disease specialists who have pioneered the analysis and interpretation of antibiotic concentrations (15, 31, 32). Third, many different infections were documented and analyzed during this 3-year study period. Fourth, despite the evolution of clinical practice over the 3-year study period in ways that may have lowered the full effects and benefits of TDM (e.g., the introduction of an increased perfusion duration for β -lactam maintenance doses as the standard of care for all critically ill patients receiving β -lactams at CHUV), the results of this study demonstrate a significant impact of real-time TDM with online antibiotic dose adaptation on the prescription of antibiotics to burn patients.

This study also has some limitations. First, it was monocentric. Second, we have observed a decrease in the number of admissions since 2013, which explains why the number of infection episodes was lower than expected (15). Third, if the MIC could be obtained for most of the documented infections, it was available at the time of adaptation only in a few cases. Fourth, as we performed trough levels and not the midinterval trough levels, the time above the MIC could not be estimated. Finally, because we randomized patients rather than infection episodes to facilitate the acquisition of informed consent, we observed a slight imbalance in the number of trough concentration measurements between the groups. This discrepancy may also reflect the antibiotic switch (executed for deescalation) or the longer duration of antibiotic treatment in patients with drug-resistant bacteria.

In conclusion, through a 3-year prospective, monocentric, randomized, controlled trial we demonstrated that systematic TDM with same-day antibiotic dose adaptation is a feasible and useful intervention in order to overcome the pharmacokinetic variability that occurs after burn trauma, thereby avoiding antibiotic under- and overdosing. This monitoring should especially be considered in the subset of patients presenting with augmented renal clearances after burn trauma (33–37). TDM for most β -lactam antibiotics is now routinely available at the CHUV BICU, and we further modified our internal guidelines to also perform systematic TDM in other groups of ICU patients, such as those under extracorporeal membrane oxygenation support. Nevertheless, further studies are needed to evaluate whether this intervention can improve the clinical outcome and limit the emergence of antibiotic resistance.

MATERIALS AND METHODS

Study design and setting. This prospective, monocentric, randomized, controlled trial was conducted between October 2013 and October 2016 at the Lausanne Burn Intensive Care Unit (BICU), a five-bed Swiss tertiary reference BICU nested in the 35-bed medicosurgical ICU of the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV).

Ethics. This study was approved by the Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'Être Humain (number 195/13) and performed in accordance with the Declaration of Helsinki and its later amendments. It was registered at ClinicalTrials.gov under identifier NCT01965340, and adherence to good clinical practice and the study protocol was regularly monitored by the Lausanne Clinical Trial Unit. Written informed consent was obtained from all participants or their proxies at the time of enrollment.

Selection criteria. All patients admitted to the BICU after burn trauma and receiving intravenous antibiotics were prospectively screened for inclusion. Patients younger than age 14 years, those who refused to provide informed consent, those with a length of hospital stay of <72 h, and those who were legally incompetent were excluded (Fig. 1).

Data collection. Patient age, sex, glomerular filtration rate (calculated using the Cockcroft-Gault formula), burn severity scores (total body surface area [TBSA] affected, presence of burn inhalation injury [38, 39], the Ryan score, and the Simplified Acute Physiology Score II [SAPS II]) were collected prospectively. All infection episodes corresponding to a monitored antibiotic course were characterized as previously described (see the supplemental information in reference 15). Concomitant sites of infection, including sites of primary bloodstream infections, were considered separate episodes. Episodes of infection caused by several microorganisms were considered only once. To guide the pharmacological recommendation, a MIC was determined for the causative organism whenever possible.

Antimicrobial treatment. Information on the date and time of antibiotic administration, the dosage, and the duration of treatment were prospectively collected from the clinical information system

(Metavision; IMDsoft, Tel Aviv, Israel). Total antibiotic consumption was reported as the defined daily dose (DDD) (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (40). Antibiotics were started according to the manufacturer's recommendations, with modifications for the calculation of the glomerular filtration rate being used when appropriate (see Table S2 in the supplemental material). From October 2013 to July 2015, all antibiotics were given via a 30-min infusion. In August 2015, the duration of infusion of β -lactams was increased to 2 h, starting from the second dose, due to an update of local protocols regarding all critically ill patients, including burn patients, receiving β -lactams. Because the systematic TDM of aminoglycosides and vancomycin is part of the standard of care at CHUV, those treatment courses were not included.

Intervention. After informed consent was obtained, patients were randomized to an intervention group (patients with real-time TDM and online antibiotic adaptation) or to a standard-of-care group (patients for whom antibiotic concentrations were determined only after completion of the study). Randomization was stratified according to burn severity (TBSA affected of $<20\%$, 20 to 40%, 41 to 60%, and $>60\%$) (Fig. 1 and S1). All infection episodes and antibiotic courses during a given patient's stay were handled according to the initial randomization result. Blood was drawn from each patient every other day (QOD) for TDM until the end of the antibiotic course, but antibiotic concentrations were determined in real time only for patients randomized to the intervention group, for whom the prescription of antibiotics was further adapted on the same day according to a standardized adaptation protocol by dedicated independent pharmacologists and infectious disease specialists to meet predefined pharmacodynamic targets (Table S1). An every-other-day TDM regimen was chosen in order to rapidly adjust the antibiotic doses while taking into account the time needed for β -lactams to reach the steady state after dose adaptation. In the standard-of-care group, the prescription of antibiotics was modified at the clinician's discretion. Upon a clinician's special request, rescue TDM could, however, be determined in real time for any patient randomized to the standard-of-care group.

Evaluation of trough antibiotic concentrations. Antibiotic serum levels were determined (2.7-ml blood samples) by the Laboratory of the Service of Biomedicine at CHUV using a multiplex assay with high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) according to previously published validated analytical methods with lower limits of quantification of 0.02 to 0.5 mg/liter (41; L. A. Decosterd, B. Terner, S. Cruchon, N. Guignard, S. Lahrichi, and B. Pesse, submitted for publication). The median total amount of blood withdrawn from each patient reached 13.5 ml (25th and 75th percentiles, 8.1 and 25.0 ml, respectively).

Total drugs levels were measured, but estimated unbound concentrations were calculated using available data for protein binding (see our local adaptation protocol file in Table S1). Antibiotic serum levels were obtained within 6 h on the day of the request from Monday to Friday, and subsequent adaptation of the antibiotic prescription was performed on the same day. On the weekend, blood samples were analyzed and the results were available on Monday afternoon, when the adaptation took place. The empirical dosages used at the initiation of antibiotic therapy are presented in Table S2. The trough serum concentrations of the antibiotics had to exceed the MIC of the causative microorganism(s). If the MIC was not available (e.g., the infection was not microbiologically documented), the MIC₉₀ (according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing database) of the most frequently occurring Gram-positive and Gram-negative bacteria isolated at the CHUV burn ICU was determined (15; <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>) (Table S1). The upper limits of the trough concentrations were also specified in the adaptation protocol file.

Dose adaptations were performed using predefined steps. The algorithm is presented in Table S1. Briefly, the prescription of the given antibiotic was reduced by one step in the case of excessive trough levels $<150\%$ of the upper limit and increased by one step in the case of trough levels ranging from 50 to 100% of the minimal target. A decrease or increase of two steps was applied in the case of trough levels exceeding 150 to 200% of the upper limit or ranging from 10 to 50% of the minimal target, respectively.

Outcomes. The first predefined primary pharmacokinetic outcomes were the time required to achieve anti-infective serum concentrations within the predefined target range and the proportion of trough antibiotic serum concentration measurements that fell within the target range during a single course of treatment with a given anti-infective agent. Secondary predefined endpoints included total antibiotic consumption (as expressed in DDD), the clinical resolution of infection episodes, and the proportion of antibiotic concentration measurements above and below predefined targets.

Sample size. We assumed that the concentrations in 50% of patients would remain in the predefined target range without TDM intervention and that trough concentration measurements would increase this result to 80%. Therefore, we calculated that the study would need to include a sample of 90 patients if it was assumed that each patient had only one episode of infection and one antibiotic cure (α [two-sided] = 0.05, β = 0.8).

Statistical analysis. Continuous normally and nonnormally distributed variables are reported as means $\pm$ standard deviations and medians with interquartile ranges (25th and 75th percentiles), respectively. Categorical variables are reported as frequencies and percentages. An intention-to-treat analysis of all randomized patients was performed for all endpoints. Per protocol analysis was performed for the main outcomes, excluding unblinded requests for rescue TDM in the standard-of-care group. All analyses were adjusted for burn severity (stratified randomization). The results of unadjusted analyses are also presented. As there were very few patients with a TBSA affected of $>60\%$, we used 3 levels of burn severity for the analysis: TBSA affected of $<20\%$, 20% to 40%, and $>40\%$. The difference between groups regarding the time to achieve anti-infective concentrations within the predefined target range was assessed using the Cox proportional hazards model. The effect of the intervention on the proportion of

antibiotic concentration measurements that fell within the target was evaluated with a logistic regression model. To assess the effect of systematic TDM with same-day real-time dose adaptation on the frequency of antibiotic concentrations remaining within the predefined target range, we first compared the initial concentrations between groups, before analyzing the impact of the intervention on subsequent antibiotic concentration measurements in each randomization group. The difference between groups in terms of the proportions of antibiotic concentration measurements above the upper limit or below the lower limit and the proportion of days within the predefined target was assessed using logistic regression. Analysis of total antibiotic consumption (DDD) was evaluated using robust linear regression. Significance levels were set at an α level of 0.05. GraphPad Prism software (version 5.0d; GraphPad Company, San Diego, CA) and R (version 3.3.2) were used for statistical analysis (42).

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental material for this article may be found at <https://doi.org/10.1128/AAC.01818-17>.

SUPPLEMENTAL FILE 1, PDF file, 0.6 MB.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Laurent Decosterd for his expertise in antibiotic concentration measurements and Sandra Cruchon for her help in the standard-of-care group results analysis.

A.F., Y.-A.Q., P.E., P.V., A.P., and F.S. designed the study. A.F. collected the data. A.F., P.E., Y.-A.Q., J.L.P., P.V., and E.D.-L. analyzed the data. A.F., Y.-A.Q., P.E., O.P., P.V., and F.S. wrote the manuscript. All authors contributed to and approved the final version of the manuscript.

This work has been entirely funded by the Service of Pharmacy of CHUV. Y.-A.Q. has received grants from the European Commission Research Program (FP7-PHAGOBURN), the Swiss Initiative in System Biology (SystemsX-MicroscapesX), CRUS (SwissTransMed number 14/2013), and the Swiss National Research Foundation (SNF no. CRAGP3-151512, IZ73Z0-152319, and CR31I3_166124).

REFERENCES

- Bracco D, Eggimann P. 2010. Prophylaxis with systemic antibiotics in patients with severe burns. *BMJ* 340:c208. <https://doi.org/10.1136/bmj.c208>.
- Rowley-Conwy G. 2010. Infection prevention and treatment in patients with major burn injuries. *Nurs Stand* 25:51–52, 54, 56–58.
- Krishnan P, Frew Q, Green A, Martin R, Dziewulski P. 2013. Cause of death and correlation with autopsy findings in burns patients. *Burns* 39: 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.09.017>.
- Orban C, Tomescu D. 2013. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. *Chirurgia (Bucur)* 108:385–388.
- Yan S, Tsurumi A, Que YA, Ryan CM, Bandyopadhyaya A, Morgan AA, Flaherty PJ, Tompkins RG, Rahme LG. 2015. Prediction of multiple infections after severe burn trauma: a prospective cohort study. *Ann Surg* 261:781–792. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000759>.
- Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. 2012. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res* 33:379–385. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e318234966c>.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>.
- Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D, Infectious Diseases Society of A. 2013. 10 × '20 progress—development of new drugs active against Gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:1685–1694. <https://doi.org/10.1093/cid/cit152>.
- Boyer A, Doussau A, Thiebaut R, Venier AG, Tran V, Boulestreau H, Bebear C, Vargas F, Hilbert G, Gruson D, Rogues AM. 2011. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Crit Care* 15:R55. <https://doi.org/10.1186/cc10026>.
- Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. 2014. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 18:480. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>.
- Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. 2014. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis* 14:288. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-288>.
- Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. 2014. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 69:1416–1423. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt523>.
- Bode-Boger SM, Schopp B, Troger U, Martens-Lobenhoffer J, Kalousis K, Mailander P. 2013. Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: the benefits of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents* 42:357–360. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.06.009>.
- Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. 2016. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 9:961–979. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1172209>.
- Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, Pannatier A, Voirol P, Que YA. 2015. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns* 41:956–968. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.01.001>.
- Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. 2015. Therapeutic drug monitoring of the beta-lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother* 70:3178–3183. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv201>.
- Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, Lust K, Roberts JA. 2013. β -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoaalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents* 41:162–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.10.002>.
- Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, Briscoe SE, Ungerer J, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA. 2012. Therapeutic drug

- monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients—a one-year prospective study. *Ther Drug Monit* 34:160–164. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31824981a6>.
19. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. 1998. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 338:362–366. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380604>.
 20. Smith DL, Cairns BA, Ramadan F, Dalston JS, Fakhry SM, Rutledge R, Meyer AA, Peterson HD. 1994. Effect of inhalation injury, burn size, and age on mortality: a study of 1447 consecutive burn patients. *J Trauma* 37:655–659. <https://doi.org/10.1097/00005373-199410000-00021>.
 21. Brusselaers N, Hoste EA, Monstrey S, Colpaert KE, De Waele JJ, Vandewoude KH, Blot SI. 2005. Outcome and changes over time in survival following severe burns from 1985 to 2004. *Intensive Care Med* 31:1648–1653. <https://doi.org/10.1097/s00134-005-2819-6>.
 22. Santaniello JM, Luchette FA, Esposito TJ, Gunawan H, Reed RL, Davis KA, Gamelli RL. 2004. Ten year experience of burn, trauma, and combined burn/trauma injuries comparing outcomes. *J Trauma* 57:696–700. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000140480.50079.A8>.
 23. Belgian Outcome in Burn Injury Study Group. 2009. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg* 96:111–117. <https://doi.org/10.1002/bjs.6329>.
 24. Jeschke MG, Pinto R, Kraft R, Nathens AB, Finnerty CC, Gamelli RL, Gibran NS, Klein MB, Arnold BD, Tompkins RG, Herndon DN, Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. 2015. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Crit Care Med* 43:808–815. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000790>.
 25. Ansermino M, Hemsley C. 2004. Intensive care management and control of infection. *BMJ* 329:220–223. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7459.220>.
 26. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. 2006. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 19:403–434. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.403-434.2006>.
 27. Lesseva M. 1998. Central venous catheter-related bacteraemia in burn patients. *Scand J Infect Dis* 30:585–589. <https://doi.org/10.1080/00365549850161142>.
 28. Fournier A, Voirol P, Krahenbuhl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Eggimann P, Que YA. 2016. Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections. *Burns* 42:564–570. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.10.030>.
 29. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. 2011. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 50:99–110. <https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>.
 30. Uldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. 2010. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 65:1771–1778. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq184>.
 31. Giannoni E, Moreillon P, Cotting J, Moessinger A, Bille J, Decosterd L, Zanetti G, Majcherczyk P, Bugnon D. 2006. Prospective determination of plasma imipenem concentrations in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2563–2568. <https://doi.org/10.1128/AAC.01149-05>.
 32. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolerio R, Schaller MD, Berger MM, Bolay S, Decosterd LA, Bugnon D, Moreillon P. 2010. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 14:R51. <https://doi.org/10.1186/cc8941>.
 33. Minkute R, Briedis V, Steponaviciute R, Vitkauskienė A, Maciulaitis R. 2013. Augmented renal clearance—an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *J Clin Pharm Ther* 38:462–467. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12088>.
 34. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. 2013. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care* 17:R35. <https://doi.org/10.1186/cc12544>.
 35. Udy AA, Putt MT, Boots RJ, Lipman J. 2011. ARC—augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol* 12:2020–2029. <https://doi.org/10.2174/138920111798808446>.
 36. Bhalodi AA, Keel RA, Quintiliani R, Lodise TP, Nicolau DP, Kuti JL. 2013. Pharmacokinetics of doripenem in infected patients treated within and outside the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 47:617–627. <https://doi.org/10.1345/aph.1R789>.
 37. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. 2013. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care* 28:695–700. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.003>.
 38. Ikonomidis C, Lang F, Radu A, Berger MM. 2012. Standardizing the diagnosis of inhalation injury using a descriptive score based on mucosal injury criteria. *Burns* 38:513–519. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.11.009>.
 39. Fournier A, Voirol P, Krahenbuhl M, Bonnemain CL, Fournier C, Dupuis-Lozeron E, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Sadeghipour F, Eggimann P, Que YA. 2017. *Staphylococcus aureus* carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36:523–528. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2828-0>.
 40. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2016. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway.
 41. Csajka C, Oscar M, Oriol M, Decosterd L, Telenti A. 2012. Antimicrobial agents, p 383–387. In Anzenbacher P, Zanger MU (ed), *Metabolism of drugs and other xenobiotics*, 1st ed, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, Germany.
 42. R Core Team. 2016. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>.

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

A travers les différents travaux réalisés lors des phases rétrospectives et prospectives de cette thèse, nous avons notamment pu mettre en évidence que :

1. La prise en charge d'un patient brûlé est complexe, multimodale et interdisciplinaire [243] ;
2. Le traitement des infections bactériennes et fongiques des patients brûlés peut être rendu difficile par le développement de résistances [243] ;
3. Les épidémies à *P. aeruginosa* sont graves et peuvent être détectées à l'aide d'un suivi régulier de la consommation des antibiotiques au sein des unités de SI [55] ;
4. La majorité des pneumonies précoces sont dues à *S. aureus* et le fait qu'un patient brûlé soit porteur de ce germe est son seul facteur de risque de développer une pneumonie précoce au CB au CHUV [242] ;
5. L'implémentation puis le déploiement de la prestation de TDM au sein du CB du CHUV a permis de modifier les pratiques de prescription de l'imipenem/cilastatine et de réagir face aux sous-dosages médicamenteux observés [226] ;
6. L'utilisation d'un TDM en temps-réel a permis d'atteindre plus souvent des concentrations plasmatiques d'antibiotiques dans la cible, de passer plus de jours dans l'intervalle thérapeutique au sein d'une cure d'antibiotiques et de diminuer les sous-dosages médicamenteux.

Afin de mieux pouvoir évaluer la portée de ces différentes observations, il convient de les resituer dans le contexte particulier des patients brûlés, ce à quoi nous allons nous employer dans le présent chapitre.

4.1. Complexité de prise en charge d'un patient brûlé

Comme illustré dans notre **case report** [243], l'administration des traitements anti-infectieux est complexe chez les patients brûlés. En effet, ces patients souffrent fréquemment de dysfonction rénale, subissent des changements liquidiens majeurs entre les compartiments intravasculaires, inter- et intracellulaires, expriment souvent des états d'hypoalbuminémie et d'hypoprotéinémie et présentent une augmentation du V_D (liée aux œdèmes) ainsi que de la clairance (rénale et/ou non-rénale) des médicaments [108-112, 244-247]. Tous ces différents aspects peuvent altérer les concentrations des antibiotiques à leur site d'action et rendent les patients brûlés à risque de sous-dosages ou d'expositions toxiques aux médicaments lorsque des doses standards sont utilisées [153, 248].

Connaître les propriétés PK/PD des antibiotiques administrés dans la population brûlée est donc essentiel afin de pouvoir adapter les doses pour maximiser le taux de réponse et minimiser le risque de résistances [154, 169, 249, 250]. Dans cette population, il est en effet très souvent nécessaire de majorer les doses des antibiotiques *concentrations-dépendants* et, soit d'augmenter et rapprocher les doses, soit de recourir à l'usage de perfusions étendues ou continues en ce qui concerne les antibiotiques *temps-dépendants* [142, 169, 251-254]. Cependant, l'utilisation seule de perfusions continues ne suffit parfois pas à atteindre des taux cibles et de ce fait, les doses des antibiotiques doivent, en plus, souvent être majorées (données issues de PKPOP pour différents antibiotiques : vancomycine [223], doripenem [255], meropenem [256], céfépime [257] et pipéracilline-tazobactam [258]).

Parallèlement aux modifications PK (qui émanent de différents processus physiopathologiques complexes liés aux infections), le traitement des bactéries multi-résistantes, qui sont fréquemment retrouvées chez les patients des SI, va également demander de modifier à la hausse les doses d'antibiotiques administrées chez ces patients [259-261].

4.2. Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur globalement reconnu de par le monde [262-264] et le facteur identifié comme étant le plus important pour propager la résistance aux antibiotiques est le fait seul de les utiliser [265, 266]. De manière intéressante, même si les antibiotiques figurent parmi les médicaments les plus prescrits en médecine humaine, il a été suggéré que plus de la moitié des prescriptions ne seraient pas nécessaires ou prescrites de manière non optimale [265]. Dans le contexte particulier du milieu hospitalier, les antibiotiques figurent également parmi les classes médicamenteuses les plus fréquemment prescrites et leur utilisation est prédominante dans les unités de SI avec une consommation totale en antibiotiques 10 fois supérieure à celle des autres unités hospitalières [267].

Les résistances aux antibiotiques continuent d'augmenter et se développent même plus rapidement que les estimations ne le prévoyaient initialement [265, 268]. Lors des décennies précédentes, le temps de latence entre la mise sur le marché et l'apparition des premières résistances étaient d'environ 10 ans alors que de nos jours, il est possible d'observer des résistances à des molécules nouvelles dans des pays où ces dernières n'ont même pas encore été commercialisées [269]. De plus, comme la découverte de molécules offrant un nouveau mécanisme d'action est peu probable, il est désormais urgent d'optimiser l'utilisation des antibiotiques (encore) à disposition [58].

La Suisse ne se trouve pas épargnée par cette problématique et une stratégie nationale contre la résistance aux antibiotiques (**StAR**) a été lancée en juillet 2013 [270]. Son objectif premier est de garantir l'efficacité des antibiotiques à long terme pour le maintien de la santé humaine et animale. Cet objectif fait également partie intégrante de la stratégie du Conseil Fédéral en matière de politique de santé (Santé 2020) [271] qui impose notamment des mesures de réduction des infections évitables (nosocomiales) dans les établissements hospitaliers de même que des mesures de surveillance et de lutte contre la résistance aux antibiotiques.

L'année 2016 a montré que la problématique de la résistance aux antibiotiques était plus que jamais d'actualité avec la description d'un premier cas d'*Escherichia coli* résistant à tous les antibiotiques, colistine y compris, au mois de mai 2016. Ce cas a été rapporté chez une patiente de Pennsylvanie âgée de 49 ans qui n'avait pas voyagé au cours des 5 derniers mois écoulés et qui souffrait d'une infection urinaire [272]. Quelques mois plus tard, en septembre 2016, une américaine septuagénaire du Nevada est décédée à la suite d'un choc septique. Cette patiente était infectée par la bactérie *Klebsiella pneumoniae* (famille des carbapenem-résistant Enterobacteriaceae), isolée dans une blessure au mois d'août. Cette infection avait probablement été contractée en Inde où la patiente a longuement été traitée pour une fracture du membre inférieur [273]. *Klebsiella pneumoniae* est considérée par la plupart des organisations de santé (dont l'OMS) comme une menace urgente pour la santé humaine.

Aux Etats-Unis, la résistance aux antibiotiques serait responsable de 23'000 décès par an et d'au moins 2 millions de maladies [274]. Le gouvernement britannique estime, de son côté, qu'en l'absence de mesures pour arrêter la résistance aux antibiotiques, 10 millions de personnes par an pourraient décéder d'infections bactériennes d'ici 2050, soit plus que le nombre de morts causés par le cancer [273].

Si la situation est préoccupante pour la population générale, elle l'est d'autant plus pour la population brûlée qui présente un risque infectieux intrinsèquement augmenté dès que le TBSA est supérieur à 20-25%. En effet, sans compter la perte de protection offerte par la barrière cutanée, tous les aspects de l'immunité vont être affectés chez les patients brûlés [251] et certaines de ces modifications (fraction C3 du complément, IL-10 et IL-6) seront des indices pronostics de mortalité [251].

Parallèlement aux atteintes des paramètres de l'immunité, des facteurs iatrogènes comme l'utilisation de morphinomimétiques ou encore le recours à des transfusions sanguines (qui compromettent la fonction des lymphocytes T helper) vont également contribuer à la majoration du risque infectieux chez les patients brûlés [275, 276]. De plus, ces patients bénéficient de

chirurgies répétées en cours de séjour, sont très souvent ventilés mécaniquement, sont équipés de différents cathéters (veineux, artériels et/ou urinaires) et sont hospitalisés sur une longue période de temps, pour ne citer que quelques principaux facteurs les prédisposant largement aux infections.

Le développement et l'accroissement rapide de résistances aux antibiotiques chez les patients brûlés est une problématique bien connue du CB du CHUV qui a été expérimentée lors de différentes prises en charge dont celle du patient brûlé présenté dans notre **case report** [243]. Ce patient sévèrement brûlé (TBSA 92%) a été hospitalisé durant plusieurs mois et est finalement décédé des suites d'une pneumonie acquise sous ventilation causée par un *P. aeruginosa* pan-résistant.

Afin d'optimiser le devenir clinique des patients brûlés infectés et de minimiser le développement des résistances aux antibiotiques, il est recommandé de suivre les principes suivants [77, 277]:

- Les antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas d'infections bactériennes avérées ;
- Le choix de l'antibiotique doit tenir compte des sensibilités locales pour favoriser une exposition maximale ;
- La charge bactérienne se doit d'être réduite au maximum dans le but de viser à une éradication bactérienne ;
- Les paramètres PD sont à considérer lors du choix de l'agent bactérien et de son dosage ;
- Les antibiotiques doivent être adaptés dès que la bactériologie est disponible et ces traitements sont à réévaluer régulièrement.

4.3. Infections à bactéries Gram-négatives

Les infections à bactéries Gram-négatives sont celles qui causent les infections les plus sévères dans la population brûlée [278]. Parmi ces bactéries, *Pseudomonas aeruginosa* est responsable du plus grand nombre d'infections cutanées chez les patients brûlés aux Etats-Unis que cela soit de manière aigüe ou chronique [60, 279, 280]. En Europe, *P. aeruginosa* et *E. coli* sont les 2 pathogènes les plus souvent isolés (ces 2 germes représentant chacun 13% de toutes les infections à Gram-négatives) [281]. **Au sein du CB du CHUV**, nous avons également observé que *P. aeruginosa* était le germe le plus fréquemment isolé (26.2%) entre 2001 et 2012 [55]. En revanche, *E. coli* n'occupait que la 3^{ème} place (7.0%) de notre classement des principaux germes responsables d'infections chez les patient brûlés hospitalisés au CHUV. [55].

A la différence d'*E. coli*, *P. aeruginosa* peut être responsable d'épidémies dans la population brûlée. Le CB du CHUV a souffert de ces épidémies à *P. aeruginosa* à 3 reprises (2002-2003, 2006 et 2009-2011) lors de ces dernières années [55, 59, 282]. **L'une de nos études rétrospectives** a montré que les épidémies à *P. aeruginosa* pouvaient être détectées de manière précoce en monitorant régulièrement la consommation des antibiotiques actifs contre ce germe au sein de notre CB et en utilisant un seuil de détection de 400 DDJ par 1000 jours-brûlés [55]. Bien que la colonisation à *P. aeruginosa* soit le plus souvent acquise à l'hôpital, 10.2% des patients brûlés seraient déjà colonisés au moment de leur admission en CB selon une étude portant sur les années 1987-2010 [283]. De plus, *P. aeruginosa* ayant naturellement une prédilection pour les environnements chauds et humides, on comprend facilement pourquoi cette bactérie est un défi de taille lors de la prise en charge des patients brûlés.

4.4. Patients brûlés et pneumonies

Dans ce contexte de prise en charge complexe et de possible émergence rapide de résistances aux antibiotiques, il convient d'optimiser l'administration de ce type de médicaments au plus tôt, soit dès l'admission des patients brûlés. Les pneumonies figurent parmi les infections nosocomiales les plus fréquentes dans la population brûlée [52, 53, 239, 240]. Selon **nos données rétrospectives** (2001-2012), les pneumonies représentaient 31% des infections, ce qui les plaçait à égalité avec les infections cutanées (32%) à la première place des infections les plus fréquentes chez les patients brûlés [55]. Selon la littérature, l'incidence des pneumonies nosocomiales peut s'élever jusqu'à 48% [237, 238] et la ventilation mécanique est considérée comme le facteur de risque le plus important de développer une pneumonie après une brûlure sévère [239, 284].

Il est important de s'intéresser aux pneumonies du patient brûlé puisque ces dernières vont non seulement augmenter drastiquement leur morbi-mortalité mais également leur durée de séjour hospitalier ainsi que les coûts qui leur sont associés [239, 285]. Par ailleurs, comme les pneumonies précoces vont survenir en début d'hospitalisation, ces dernières sont particulièrement à risque de retarder les débridements chirurgicaux précoces ainsi que la réalisation des premières greffes.

Une de nos études rétrospectives a mis en évidence que *Staphylococcus aureus* était le micro-organisme responsable de la majorité des pneumonies précoces (27%) chez les patients brûlés et que tous les cas recensés, sauf un, étaient causés par des Methicillin-Sensitive *S. aureus* (**MSSA**) [242]. Ce point est important puisque *Rubin et al.* ont mis en évidence que les patients atteints d'infections à MRSA avaient une mortalité augmentée de 2.5 fois par rapport aux patients

souffrant d'infections à MSSA. Selon les données de notre étude, *S. aureus* a été retrouvé dans seulement 16% des aspirations endotrachéales réalisées. Toutefois, la moitié des patients chez qui cette bactérie avait été mise en évidence a ensuite développé une pneumonie précoce dont le germe incriminé a été *S. aureus* à chaque reprise. [242]. De manière intéressante, le fait d'être porteur de *S. aureus* est par ailleurs apparu comme le seul facteur de risque de développer une pneumonie précoce lors de notre étude. Nos données illustrent donc l'importance d'un screening pour *S. aureus* lors de l'admission des patients brûlés au CB de notre hôpital afin de permettre une prise en charge adéquate de cette population le plus précocement possible.

4.5. Importance du TDM des antibiotiques chez les patients brûlés

Le TDM, qui a traditionnellement servi d'outil pour diminuer la toxicité des médicaments à marge thérapeutique étroite, est désormais de plus en plus utilisé en vue de maximiser les effets thérapeutiques de composés initialement perçus comme peu voire non toxiques. Au sein de la population des SI, il est aujourd'hui bien démontré que l'administration de doses standards d'antibiotiques ne permet souvent pas d'atteindre des expositions PK/PD optimales. Par ailleurs, comme les expositions PK sont extrêmement difficiles à prédire chez certains patients en état critiques (comme les patients brûlés), le TDM est un outil précieux pour guider les adaptations de doses chez ces patients à risque de sous- et surdosages médicamenteux. En permettant d'atteindre les indicateurs de substitution PK/PD de l'efficacité des antibiotiques, le TDM permet également d'améliorer le devenir clinique des patients de SI [81, 112, 154].

Une de nos études rétrospectives a mis en évidence que la moitié (48%) des patients sous imipenem/cilastatine présentait des taux infra-thérapeutiques alors qu'aucun de ceux-ci n'avait des taux au-dessus de l'intervalle thérapeutique visé pour cet antibiotique [226]. Les cliniciens ont été sensibles à ces sous-dosages médicamenteux puisque des adaptations de dose ont été réalisées dans la grande majorité des cas (73%). Cette étude a également permis de mettre en évidence les changements de pratique qui découlent de l'implémentation d'un TDM (mise en place puis majoration de la fréquence des dosages au sein de notre institution). Le nombre de demande de dosages (dès 2006) a augmenté annuellement et s'est accompagné d'une augmentation graduelle des doses journalières d'imipenem/cilastatine ($R=0.7$), bien trop basses initialement.

Si les dosages réalisés pour le meropenem n'ont pas mis en évidence de modifications des doses journalières prescrites, l'absence de dosages durant les années 2005 et 2006 s'est soldée par une majoration de la dose journalière. La reprise du TDM en 2007 a permis de diminuer puis, de stabiliser les doses journalières prescrites de cet antibiotique. Ainsi, une pratique de TDM

régulière et bien conduite permet également de veiller à une bonne utilisation des antibiotiques. Celle-ci est cruciale puisque, **selon nos données rétrospectives**, les patients sévèrement brûlés ont en moyenne 3 épisodes infectieux durant leur séjour au SI et 88% de ces infections sont nosocomiales [55]. Les micro-organismes les plus fréquemment isolés étant des bactéries difficiles à traiter (*ESKAPE* pathogènes voir chapitres 1.12 et 2.1.3), des antibiotiques à larges spectres sont fréquemment utilisés et il convient, dès lors, de les utiliser de manière adéquate.

4.6. Impact d'un TDM en temps-réel chez les patients brûlés

Notre **étude prospective randomisée contrôlée** d'une durée de 3 ans portant sur l'impact d'un TDM en temps-réel systématique (chaque 48 heures) dans la population brûlée a confirmé nos hypothèses. Les patients appartenant au groupe avec TDM présentaient une plus haute proportion de taux d'antibiotiques dans la cible (74%) que les patients se trouvant dans le groupe contrôle (sans TDM en temps-réel systématique) (57%) et moins de dosages infra-thérapeutiques ont été observés dans le groupe bénéficiant de l'intervention (21% versus 35%). Par ailleurs, les patients avec TDM en temps-réel systématique ont passé plus de jours avec des concentrations d'antibiotiques dans la cible par rapport aux patients du groupe contrôle (65% versus 55%). Ces aspects sont importants dans la mesure où ils pourraient potentiellement permettre d'optimiser le devenir clinique de cette population fragilisée et limiter le risque de résistances aux antibiotiques.

Si notre étude a permis de montrer que, très fréquemment, les taux d'antibiotiques ne sont pas appropriés (46.7% de taux inappropriés dans le groupe avec TDM avant l'adaptation posologique et 41.5% dans le groupe sans TDM au début de l'antibiothérapie), il convient ensuite de pouvoir ajuster ces derniers de manière adéquate. La plupart des unités hospitalières qui pratiquent le TDM des bêta-lactamines (la classe d'antibiotiques à laquelle appartiennent les 9 molécules dosées lors de notre étude) en routine ont recours à des modifications de doses, de fréquences d'administration ou à l'utilisation de perfusions étendues voire continues [154, 286]. Les nouveaux schémas posologiques peuvent ensuite être déterminés de manière plus précise en calculant les clairances individuelles des patients à l'aide des résultats des dosages plasmatiques [112]. Des nomogrammes de doses ainsi que des logiciels de PK existent pour aider le clinicien lors des ajustements de doses. Toutefois, ces derniers n'ont pas encore été testés ni validés à large échelle pour cette classe d'antibiotiques [287, 288].

Pour les antibiotiques qui n'ont pas été administrés ou étudiés dans le cadre de notre étude prospective mais qui sont dosables au sein de notre institution, les recommandations suivantes s'appliquent :

- **Vancomycine** : les ajustements de doses peuvent être réalisés par augmentation ou diminution de la dose en fonction du rapport des concentrations mesurées et ciblées [112] ;
- **Aminoglycosides** : l'approche idéale suggère l'utilisation de logiciels d'adaptation de doses pour cette classe d'antibiotiques. Bien que les avantages cliniques liés à l'utilisation de tels programmes n'aient pas encore démontrés, il est recommandé d'utiliser cette approche chez tous les patients des SI souffrant d'infections sévères [112, 289-291] ;
- **Linézolide** : procéder à des ajustements proportionnels de la dose en se référant à l'intervalle visé [112] ;
- **Fluoroquinolones** : l'augmentation de l'AUC₀₋₂₄ réalisée par une majoration de la dose (ex. 400 mg i.v. remplacés par 600 mg i.v.) ou de la fréquence d'administration (chaque 12 heures modifié par chaque 8 heures par exemple) sont les méthodes d'adaptation de dose les plus fréquentes [112].

4.7. Importance de la recherche au sein de la population brûlée

La recherche sur la population brûlée demande une bonne planification et une intégration au sein de l'unité des SI, en collaboration avec les différents professionnels de la santé qui veilleront tout d'abord à la survie puis, à la guérison du patient brûlé. Plusieurs **éléments encourageant et favorisant** la recherche au sein de cette population existent et ont pu être perçus lors de ce travail :

1. Tout d'abord, le service des SI est un environnement particulièrement monitoré au sein duquel travaillent des personnes hautement compétentes. Ces ressources sont très importantes et sont des éléments favorables à la réalisation d'une recherche de qualité.
2. Peu de données sont disponibles sur la population brûlée et il reste important d'axer nos efforts sur cette population si particulière du point de vue de la PK des médicaments.
3. Les modifications PK ont déjà bien pu être démontrées chez les patients brûlés et impliquent que les posologies standards des médicaments ne peuvent pas être utilisées sans courir le risque de sous-dosages médicamenteux ou d'exposer ces derniers à des concentrations toxiques [108-111].
4. L'informatisation du dossier patient (comme les SI en bénéficient avec Metavision®) est également un point clé. Elle permet d'extraire toute sorte de données (le logiciel Query Wizard® a été utilisé lors de nos études rétrospectives), de planifier méthodiquement des prélèvements à venir et, de pouvoir collecter au jour le jour les différentes informations nécessaires à une étude prospective, par exemple.

5. Les colloques interdisciplinaires bihebdomadaires dédiés à la prise en charge des patients brûlés ont pu faciliter de nombreux aspects de notre étude prospective (communication facilitée entre différents intervenants présents au même moment, planification du programme du patient brûlé lui-même et des autres patients brûlés admis sur la même période (répartition optimale des ressources) et transmission des informations propres à l'étude, notamment).

Toutefois, si peu de recherche est disponible sur cette **population** qui en aurait tant besoin, c'est aussi que cette dernière n'est que **difficilement étudiable**. Ainsi, durant notre étude prospective, nous avons pu observer que :

1. Peu de patients sont hospitalisés pour brûlures sévères dans un environnement de soins intensifs en Suisse romande et une diminution du nombre d'hospitalisations par année a été observée depuis 2013.
2. Seul 1 patient brûlé sur 2 bénéficie d'une prescription d'antibiotique par voie intraveineuse durant son hospitalisation. De plus, plusieurs patients sont retransférés rapidement dans leur canton / pays d'origine ou vont, après quelques jours seulement, dans le Service de CPR pour la suite de leur séjour hospitalier. De plus, quelques patients âgés décéderont rapidement de leurs brûlures (retrait de soins notamment).
3. Comme les patients brûlés hospitalisés en unité de soins intensifs sont fréquemment intubés, un consentement initial de la famille (selon l'accord présumé du patient) est nécessaire ce qui complexifie les démarches pour inclure les patients et demande de bénéficier de ressources en personnel suffisantes.
4. La brûlure est également un traumatisme pour le patient et son entourage. Ainsi, rencontrer les familles de ces patients dans un bref délai après l'accident (les pneumonies précoces surviennent dans les 7 premiers jours de l'hospitalisation, par exemple) n'est pas chose aisée et implique de discuter avec des proches souvent très fragilisés.
5. Dans un contexte de faibles nombres d'hospitalisations pour brûlures sévères, il est légitime de vouloir conduire des études multicentriques. Cependant, celles-ci ne sont que difficilement réalisables. Dans notre cas, bien que la Suisse possède un 2^{ème} centre spécialisé dans la prise en charge de la brûlure, nous n'avons pas réussi à étendre notre étude dans la partie suisse alémanique du pays en raison de différentes restructurations au sein des équipes zurichoises. Par ailleurs, le design de notre étude impliquant un TDM en temps-réel et, tous les antibiotiques de l'étude n'étant pas dosables dans ce centre de suisse alémanique, il n'aurait de toute façon pas été possible de majorer notre collectif de

patients pour ce qui est de l'*outcome* primaire (temps pour être dans la cible et nombre de taux dans la cible au sein d'une cure antibiotique).

Cependant, nous avons eu la chance de pouvoir collaborer avec l'Hôpital Militaire Reine Astrid (à Bruxelles) durant le séjour de perfectionnement de l'un de nos médecins du CHUV participant à notre protocole. Ceci a permis d'augmenter le nombre de dosages d'antibiotiques réalisés dans le cadre de l'un de nos *outcomes* secondaires (PKPOP des antibiotiques les plus fréquemment administrés chez le patient brûlé). Toutefois, faute de ressources suffisantes, cette collaboration n'a pas pu être poursuivie après son départ. Ainsi, il apparaît que les ressources en personnel font malheureusement souvent défaut et complexifient la réalisation de partenariats potentiels entre les hôpitaux.

6. La recherche en milieu de SI implique de s'insérer dans un environnement déjà très chargé avec de nombreux impératifs liés à la précarité des patients qui y sont traités. Ainsi, il sera difficile pour une infirmière de réaliser des prélèvements de manière rapprochée (dans le cadre d'une cinétique complète permettant l'obtention de données riches pour la réalisation d'une PKPOP, par exemple) chez un patient si elle a déjà un jumelage durant la même nuit et qu'un nouveau patient brûlé arrive, en plus, dans l'unité. Dès lors, il est important que le collaborateur de recherche prépare au mieux le matériel nécessaire pour l'étude et qu'il planifie à l'avance les échéances pour que l'équipe infirmière puisse se préparer au mieux et n'avoir que les gestes qui lui sont propres à réaliser.
7. Comme les unités de SI regroupent de nombreux intervenants autour d'un même patient, il est crucial d'arriver à s'intégrer au sein de ces différentes équipes pour faire de la recherche de bonne qualité. Ainsi, il sera par exemple important de pouvoir s'assurer de la bonne transmission de l'information du jour à l'infirmière de la nuit (pour un prélèvement qui sera à effectuer tardivement), de savoir quand les autres intervenants comme l'ergothérapeute ou l'ophtalmologue passeront voir le patient (pour avoir suffisamment de temps avec ce dernier pour un consentement) ou, encore, d'avoir l'opportunité de discuter avec le psychiatre en charge du patient (pour avoir la confirmation que ce dernier a bien recouvré sa capacité de discernement notamment).
8. Finalement, le fait de pouvoir être joignable hors des heures de travail et le week-end est apparu comme un avantage pour la bonne réalisation de notre étude. Les équipes infirmières changent régulièrement (souvent chaque 12 h) et comme la situation des patients brûlés est instable et régulièrement réévaluée, les traitements antibiotiques se sont vus, eux-aussi, être fréquemment réadaptés en conséquence (par exemple, changement d'antibiotique le vendredi soir et nouveau taux résiduel à réaliser le dimanche).

ou déplacement de la cinétique complète d'un jour, après discussion, pour qu'elle puisse être réalisée avant la désescalade antibiotique).

4.8. Perspectives

Micro-dialyse

Outre le TDM, une autre piste pour optimiser l'exposition aux antibiotiques serait de pouvoir mesurer leurs concentrations directement au sein des liquides interstitiels des tissus puisque ces derniers sont souvent les sites mêmes des infections [169, 292]. La microdialyse est une technique de dosage in vivo qui est de plus en plus étudiée de manière générale et particulièrement chez la population des patients de SI étant donné son côté peu invasif [248, 252, 293, 294].

Les concentrations mesurées au sein des liquides interstitiels seraient de 2 à 10 fois inférieures aux concentrations mesurées dans le plasma, suggérant que des concentrations plasmatiques supérieures pourraient être nécessaires afin d'assurer des concentrations cibles au sein de ces liquides [142, 248, 252]. Par ailleurs, les données à disposition indiquent que la pénétration des antibiotiques au sein des tissus des patients en état de choc septique serait entravée (possiblement de 5 à 10 fois inférieure par rapport à des volontaires sains) et cela, de manière bien plus prononcée que chez les patients présentant un sepsis mais sans état de choc [248, 252, 294]. Ainsi, favoriser des concentrations antibiotiques élevées chez les patients des SI présentant un état de choc serait probablement indiqué bien que de telles données ne soient pas encore disponibles [113]. En effet, aucune étude n'a encore pu adapter les doses d'antibiotiques en se basant sur la distribution présumée de l'antibiotique au sein des liquides interstitiels. La difficulté de cette approche réside dans le fait que les concentrations des antibiotiques semblent varier au sein des différents tissus, laissant dès lors supposer que des concentrations plasmatiques cibles différentes pourraient être nécessaires pour la même bactérie en fonction du tissu responsable de l'infection [250].

Une étude expérimentale s'est intéressée, en 2002, à mesurer les concentrations de cefpirome dans le liquide interstitiel pulmonaire durant l'opération de 5 patients atteints de tumeurs pulmonaires. Les concentrations de l'antibiotique représentaient 66% des valeurs plasmatiques enregistrées dans les 240 minutes suivant la pose du dispositif et dépassaient la CMI des bactéries les plus fréquemment rencontrées [295]. Toutefois, bien que la microdialyse à long-terme soit fréquemment pratiquée sur des rats et des souris, son utilisation chez les humains n'en est encore qu'à ses débuts [296]. Une étude s'est intéressée à la viabilité de cette technique pour

monitorer les concentrations plasmatiques de voriconazole en continu et a pu documenter un fonctionnement adéquat de la sonde pendant près de 4 jours (87 heures) post-insertion [297]. Finalement, une autre étude de faisabilité a été menée récemment dans le but de pouvoir monitorer les concentrations de vancomycine en continu chez des enfants hospitalisés recevant cet antibiotique et sa publication est attendue prochainement [298].

Extension du programme de TDM systématique aux autres unités des SI de notre hôpital

Hormis la population brûlée, d'autres populations hospitalisées aux SI peuvent bénéficier d'un TDM des antibiotiques. En effet, les patients recevant des thérapies extracorporelles (comme l'ECMO, la thérapie d'épuration extra-rénale continue (**CRRT**) ou la dialyse) ainsi que les patients souffrant de sepsis ou de choc septiques présentent eux-aussi de profondes altérations PK [116-118, 299-301]. Par ailleurs, les patients atteints d'infections causées par des micro-organismes résistants ou ceux pour lesquels une toxicité neurologique est cliniquement suspectée devraient également être des populations à sélectionner pour cette intervention régulière de monitoring [286].

Dès lors, il serait maintenant important de se concentrer sur ces patients des soins intensifs et d'implémenter un TDM en temps-réel systématique des antibiotiques au sein de cette population. Les soignants confrontés à ces populations devraient donc être au courant des antibiotiques dosables au sein de notre institution (**Annexe 1**) et les dosages de ces derniers devraient être régulièrement réalisés (soit toutes les 48 heures) afin de prévenir non seulement les échecs de traitements mais aussi l'émergence de souches résistantes [169, 259].

Extension du programme de TDM systématique aux autres patients à risque

Notre programme de TDM systématique pourrait également être étendu aux patients hospitalisés hors des SI qui partagent certains mêmes facteurs de risque que notre population d'étude. En effet, différents facteurs de risque pouvant augmenter la clairance rénale (**ARC**; $Cl_{CR} \geq 130$ ml/min) ont été rapportés dans la littérature. Parmi ceux-ci, les plus fréquemment cités sont : les (poly)traumatismes, les sepsis, le jeune âge et le sexe masculin [302-305].

Une $Cl_{CR} > 130$ ml/min a été associée à des concentrations antibiotiques infra-thérapeutiques [115, 302, 306, 307] et à un moins bon devenir clinique des patients [308]. Actuellement, les patients à risque d'ARC peuvent être identifiés à l'aide d'algorithmes [309] ou de différents scores [303, 309-311] et il est conseillé de mesurer régulièrement la clairance de la créatinine (récolte urinaire sur 8 heures) [309, 312] dans cette population. L'étape suivante consisterait donc à

ajouter aux scores / algorithmes existants des recommandations de TDM pour les antibiotiques en fonction de leurs risques individuels de sous-dosages.

Extension du programme de TDM systématique aux autres agents anti-infectieux

Le Laboratoire de PCL du CHUV ne dose pas uniquement les antibiotiques mais dose également de nombreux autres agents anti-infectieux. Dès lors, notre étude prospective ne se limitait pas seulement aux patients brûlés sous antibiotiques mais permettait également l'inclusion de tous les patients brûlés au bénéfice d'une prescription d'agent anti-infectieux dosable au sein de notre hôpital. Ce cas de figure ne s'est toutefois pas présenté pour les agents antiviraux. Concernant les traitements antifongiques, 2 patients brûlés en ont bénéficié mais ces prescriptions ont été interrompues avant l'atteinte de l'état d'équilibre (délai de 5-7 jours à posologie constante) et aucun dosage n'a pu être réalisé. Dès lors, l'étude des autres classes d'agents anti-infectieux au sein de la population brûlée (et/ou de la population des soins intensifs afin de pouvoir obtenir un collectif suffisant) demeure un sujet à investiguer.

PKPOP des antibiotiques les plus fréquemment utilisés chez les patients brûlés

Parallèlement aux taux résiduels collectés dans le cadre de l'*outcome* primaire de notre étude prospective, d'autres types de prélèvements (taux *random* et cinétiques complètes) ont également été recueillis en vue de pouvoir réaliser des PKPOP pour les antibiotiques les plus fréquemment administrés au CB du CHUV. Ce projet a été initié en collaboration avec le Prof. Chantal Csajka (unité de PCL du CHUV) et nous avons également eu la chance de pouvoir bénéficier du soutien de l'Hôpital Militaire Reine Astrid à Bruxelles pour augmenter le nombre d'échantillons récoltés.

Ainsi, 267 dosages de meropenem (issus de 16 patients inclus au CB et de 1 patient inclus en Belgique) ainsi que 188 dosages d'amoxicilline (issus de 21 patients inclus au CB) ont pu être prélevés au total. Si quelques PKPOP ont déjà été publiées chez les patients brûlés sous meropenem (avec toutefois moins d'échantillons récoltés) [86, 142, 313], il n'y a, en revanche, pas encore de littérature au sujet de l'amoxicilline administrée dans cette population. En effet, bien que cet antibiotique soit largement utilisé, peu d'évidence supporte l'indication à la réalisation d'un TDM. Cela peut s'expliquer par les faits suivants [314] :

- La détermination des concentrations était difficilement disponible avant le développement des méthodes chromatographiques ;
- Les concentrations optimales pour l'efficacité thérapeutique ne sont pas encore connues précisément ;

- Les bêta-lactamines sont souvent considérées comme des molécules avec peu d'effets indésirables liés à la dose et avec une grande marge thérapeutique.

Toutefois, dans certaines situations (inefficacité, perturbations rénales, effets indésirables (typiquement toxicité neurologique) et PK difficilement prévisible (patients brûlés, par exemple)) un TDM peut être recommandé [314]. Dans ce contexte, utiliser les données de notre étude prospective pour réaliser une PKPOP de l'amoxicilline chez les patients brûlés prend tout son sens, d'autant plus que cet antibiotique figurait en tête d'utilisation des antibiotiques au sein de notre CB sur les années 2001-2012 [55].

Le développement de ces 2 modèles de PKPOP puis l'utilisation de ces données en pratique devraient nous permettre de repérer les patients brûlés nécessitant le plus d'un suivi par TDM et de mieux guider les adaptations de doses au sein de la population brûlée recevant ces antibiotiques.

Rédaction de recommandations posologiques par molécule pour la population brûlée

Notre étude prospective a généré de nombreuses données et certaines d'entre elles sont encore en train d'être exploitées. Des PKPOP sont en cours d'analyse pour le meropenem et l'amoxicilline et il est prévu de réaliser bientôt celles de la pipéracilline et du tazobactam (ces 2 composés ayant pu être dosés par notre Laboratoire de PCL).

Il reste également suffisamment de données pour réaliser une PKPOP de la ceftriaxone chez le patient brûlé. Pour ce qui est des autres antibiotiques également dosés dans le cadre de l'étude (à savoir la ceftazidime, l'ertapenem, la flucloxacilline, l'imipenem/cilastatine et la céfazoline) et de la ciprofloxacine qui a été prélevée à Bruxelles puis dosée au CHUV, des modélisations plus simples pourraient être réalisées en complétant nos données avec celles de la littérature (utilisation d'un modèle de PKPOP existant). Ainsi donc, une autre perspective de ce travail est de rédiger des recommandations de prescription pour les antibiotiques destinées à la population brûlée en intégrant les données qui leur sont propres (à savoir le TBSA, le jour post-brûlure ainsi que la présence d'une hypoalbuminémie ou d'une hyperclairance, par exemple).

5. REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à adresser un très grand merci à mes chefs de la Pharmacie, les Profs. André Pannatier et Farshid Sadeghipour, ainsi qu'au Dr. Pierre Voirol de m'avoir permis de vivre cette jolie aventure au sein de leur Service, de m'avoir accordé leur confiance et épaulé durant ces 5 années de doctorat. Un merci tout particulier à mes superviseurs des SI, les Drs Yok-Ai Que et Philippe Eggimann de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur des sujets de recherche aussi intéressants, de m'avoir fait partager leur expérience, pour la pertinence de leurs corrections lors de la lecture de nos papiers ainsi que pour leur suivi tout au long de cette thèse. J'ai eu beaucoup de chance de pouvoir travailler avec un tel groupe de travail et je les en remercie.

Un très grand merci également aux chefs de Service des SI, les Drs Philippe Jolliet et Philippe Eckert, de m'avoir laissé faire de la recherche et mener une étude prospective au sein de leur Service, ainsi que de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec des équipes infirmières et médicales aussi compétentes. Merci beaucoup à la Prof Mette Berger grâce à qui j'ai découvert « l'univers des patients brûlés » lors des colloques interdisciplinaires et grâce à qui j'ai pu obtenir les premières données de patients brûlés nécessaires à la réalisation de notre premier article. Je la remercie également pour sa précieuse collaboration tout au long de cette thèse. Un grand merci au Dr. Olivier Pantet de m'avoir aidée à lancer une partie de l'étude à Bruxelles, d'avoir réalisé lui-même les dosages chez les patients brûlés belges ainsi que pour son soutien tout au long de ce projet. Merci au Dr. Jean-Luc Pagani d'avoir validé mes données prospectives et d'avoir toujours trouvé le temps de répondre à mes questions.

Je tiens également à remercier très chaleureusement toute l'équipe du CB qui a œuvré au bon déroulement de l'étude prospective malgré des emplois du temps très chargé et la présence, en parallèle, de différentes autres études au sein de leur Service. Je les remercie tous pour leur investissement, leur rigueur et leur professionnalisme qui nous ont permis d'avoir des données d'une telle qualité. Un immense merci aussi aux infirmiers chefs de l'unité 3 du SMIA, à savoir M. Hubert Noulard au début de l'étude, puis Mme Stéphanie Terrier, d'avoir su motiver leurs équipes et d'avoir toujours répondu à mes demandes avec bienveillance et intérêt.

Un immense merci au Laboratoire de PCL qui a réalisé tous les dosages des antibiotiques de l'étude prospective et qui a su garder les données en aveugle pendant toute la durée de l'étude

malgré les demandes de levées d'aveugles erronées et les difficultés éthiques que cela représentait. Un remerciement tout particulier à Mme Sandra Cruchon qui a rempli la base de données des taux contrôle, qui m'a aidée à obtenir des données précises, au jour le jour, et qui s'est toujours montrée d'une grande gentillesse malgré la surcharge de travail liée à notre étude. J'en profite également pour remercier le Prof. Laurent Decosterd de m'avoir permis de collaborer avec toute son équipe et pour l'obtention de dosages de cette qualité.

Un grand merci à la Prof. Chantal Csajka grâce à qui de jolies perspectives de PKPOP sont désormais présentes. Merci également au Dr. Pascal André pour son expertise en interprétation de dosages d'antibiotiques ainsi qu'à tous les consultants qui ont participé aux plannings de TDM pour leur précieux travail tout au long de notre étude prospective.

J'ai aussi eu beaucoup de chance de pouvoir travailler avec le Dr. Elise Dupuis-Lozeron, de bénéficier de ses conseils avisés en statistiques ainsi que de ses analyses pour la plupart de nos papiers et je l'en remercie chaleureusement.

Merci aux Profs. Carole Bourquin, Pascal Bonnabry et Thierry Buclin ainsi qu'au Dr. Serge Jennes d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier mes collègues de la Pharmacie du CHUV pour nos différents échanges et tous les bons moments passés ensemble durant ces 5 années de doctorat. Un merci tout particulier à mes chers « collègues de bureau » (Mme Carole Nachar et Mr. David Palmero) que j'ai eu la chance de pouvoir côtoyer durant de nombreuses heures de travail et avec lesquels j'ai pu partager de très bons moments (et même quelques microbes :)).

Finalement, cette jolie aventure n'aurait pas été la même sans la présence de ma famille, de mes amis et de Stéphane. Merci Stéphane de m'avoir comprise, soutenue et d'avoir toujours su trouver les mots pour m'encourager dans les moments de doute.

6. TABLES ET FIGURES

Tables

- Table 1 :** Classification et modes d'action des agents chimiques pouvant causer une brûlure (page 8)
- Table 2 :** Gravité de la brûlure (page 15)
- Table 3 :** Les différentes phases de la cicatrisation des brûlures et leurs principaux acteurs (page 16)
- Table 4 :** Micro-organismes responsables des infections cutanées invasives chez le patient brûlé (page 21)
- Table 5 :** Micro-organismes responsables d'épidémies dans les centres de brûlés (page 22)
- Table 6 :** Principaux facteurs associés à l'altération de la PK des antibiotiques chez les patients des SI (page 26)
- Table 7 :** Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de TDM (page 28)
- Table 8 :** Caractéristiques et cibles PK/PD des principales classes d'antibiotiques (p.30)
- Table 9 :** Propriétés PK/PD qui corréleront avec l'efficacité de certains antibiotiques sélectionnés (page 30)
- Table 10 :** Recherche de littérature (MESH terms : *Drug monitoring*, *Burn* and *Anti-infective agents*) (pages 39-41)
- Table 11 :** Motifs de non-inclusion des patients brûlés sous antibiotiques hospitalisés au CB du CHUV (n=6) (page 51)
- Table 12 :** Délais de prise en charge entre brûlures et admissions pour les patients de l'étude (page 52)

Figures

- Figure 1 :** « Règle des 9 » de Wallace (page 12)
- Figure 2 :** Les différents types de brûlures en fonction de leur profondeur (page 13)
- Figure 3 :** Critères d'admission en centre des brûlés selon l'ABA (page 14)
- Figure 4 :** Modifications physiologiques d'une brûlure au cours du temps (page 17)
- Figure 5 :** Effets de l'hydrophilie et de la lipophilie des antibiotiques sur les caractéristiques PK des patients de médecine et des SI (page 25)
- Figure 6 :** Indices PK/PD des antibiotiques (page 31)
- Figure 7 :** Study flow chart (page 50)
- Figure 8 :** Nombre d'admissions au CB (n=83) et nombre d'inclusions dans l'étude (n=39) (page 52)
- Figure 9 :** Infections observées parmi les patients de l'étude (page 53)
- Figure 10 :** Répartition des principaux micro-organismes isolés durant la période de l'étude (page 54)

7. REFERENCES

1. <http://www.larousse.fr/>
2. American Burn Association. National Burn Repository 2015. <http://www.ameriburn.org/2015NBRAAnnualReport.pdf>. Accessed 2 August 2016.
3. Protocole de réanimation initiale du patient brûlé grave : 0-48h. Service de médecine intensive adulte et Centre des brûlés V2.0 du 26/05/2015
4. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R, (2006) Burn wound infections. *Clinical microbiology reviews* 19: 403-434
5. Organisation Mondiale de la Santé. Aide-mémoire N°365, Brûlures. Avril 2014.
6. https://www.rega.ch/pdf/aktuelles/1414/PDF_Rega_Magazin_72_fr.pdf
7. bpa – Bureau de prévention des accidents
8. Von Bremen K WJ, (1999) Evaluation médico-économique des grands brûlés. Rapport pour la collaboration Vaud-Genève. Lausanne : Direction médicale du CHUV.
9. Berger MM RW, Maravic P, Séchet V, Chioléro R, (2004) Pourquoi deux Centres de Brûlés adultes en Suisse, dont un au CHUV ? *Bulletin des médecins suisses*
10. Munster AM, (1996) Burns of the world. *The Journal of burn care & rehabilitation* 17: 477-484
11. Linn BS, Stephenson SE, Jr., Bergstresser PR, Smith J, (1977) Are burn units the best places to treat burn patients? *The Journal of surgical research* 23: 1-5
12. Sheridan RL, (2003) Burn care: results of technical and organizational progress. *Jama* 290: 719-722
13. Communication SMIA-CB. Centre des brûlés du CHUV : d'où vient-il et pourquoi est-il différent des autres centres ? V1.0 du 06.012.2012
14. Favarger N, Chioléro R, Berger M, Egloff DV. Pourquoi un centre des brûlés au CHUV ? *Rev Méd Suisse Romande*. 1998; 118: 103-105.
15. Advanced Trauma Life Support. American College of Surgeons. 6th ed., Chicago.
16. <http://lachirurgiereparatrice.e-monsite.com/>
17. <http://www.ameriburn.org/>
18. Krupp S. Réflexion sur l'organisation d'un centre des brûlés. *Bull Méd Suisses*. 1986; 67: 1612-4
19. Becker DS, (1998) Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 351: 1417-1420
20. Sheridan RL, Weber JM, Schulz JT, Ryan CM, Low HM, Tompkins RG, (1999) Management of severe toxic epidermal necrolysis in children. *The Journal of burn care & rehabilitation* 20: 497-500
21. Berger MM CR, (1998) Réanimation initiale du grand brûlé adulte. *Rev Méd Suisse Romande*: 107-115
22. Berger MM, Bernath MA, Chiolero RL, (2001) Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. *Current opinion in anaesthesiology* 14: 431-435
23. Berger MM CR, Support métabolique et nutritionnel du patient brûlé adulte. *Rev Méd Suisse Romande* 1998 127-132
24. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT, (2008) Wound repair and regeneration. *Nature* 453: 314-321
25. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, Chan RK, Christy RJ, Chung KK, (2015) Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical care* 19: 243
26. Tiwari VK, (2012) Burn wound: How it differs from other wounds? *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India* 45: 364-373
27. Reinke JM, Sorg H, (2012) Wound repair and regeneration. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes* 49: 35-43

28. Werner S, Krieg T, Smola H, (2007) Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *The Journal of investigative dermatology* 127: 998-1008
29. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M, (2014) Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Advances in wound care* 3: 445-464
30. Widgerow AD, (2011) Cellular/extracellular matrix cross-talk in scar evolution and control. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 19: 117-133
31. Singer AJ, Clark RA, (1999) Cutaneous wound healing. *The New England journal of medicine* 341: 738-746
32. Hinz B, (2007) Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *The Journal of investigative dermatology* 127: 526-537
33. Snowden JM, (1984) Wound closure: an analysis of the relative contributions of contraction and epithelialization. *The Journal of surgical research* 37: 453-463
34. Baur PS, Larson DL, Stacey TR, Barratt GF, Dobrkovsky M, (1976) Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars. *The Journal of trauma* 16: 958-967
35. Reid WH, Evans JH, Naismith RS, Tully AE, Sherwin S, (1987) Hypertrophic scarring and pressure therapy. *Burns, including thermal injury* 13 Suppl: S29-32
36. Linares HA, Larson DL, Willis-Galstaun BA, (1993) Historical notes on the use of pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 19: 17-21
37. Anzarut A, Olson J, Singh P, Rowe BH, Tredget EE, (2009) The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 62: 77-84
38. Macintyre L, Baird M, (2006) Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars--a review of the problems associated with their use. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 32: 10-15
39. Van den Kerckhove E, Stappaerts K, Fieuws S, Laperre J, Massage P, Flour M, Boeckx W, (2005) The assessment of erythema and thickness on burn related scars during pressure garment therapy as a preventive measure for hypertrophic scarring. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 31: 696-702
40. Larson DL, Abston S, Willis B, Linares H, Dobrkovsky M, Evans EB, Lewis SR, (1974) Contracture and scar formation in the burn patient. *Clinics in plastic surgery* 1: 653-656
41. Lipovy B, Brychta P, Rihova H, Hanslianova M, Loskotova A, Jarkovsky J, Kaloudova Y, Suchanek I, (2016) Prevalence of infectious complications in burn patients requiring intensive care: data from a pan-European study. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 65: 25-32
42. Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE, (2001) Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *The Journal of trauma* 50: 510-515
43. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM, (2008) Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 34: 1103-1107
44. Pereira C, Murphy K, Herndon D, (2004) Outcome measures in burn care. Is mortality dead? *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 30: 761-771
45. Yan S, Tsurumi A, Que YA, Ryan CM, Bandyopadhyaya A, Morgan AA, Flaherty PJ, Tompkins RG, Rahme LG, (2015) Prediction of multiple infections after severe burn trauma: a prospective cohort study. *Annals of surgery* 261: 781-792
46. Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M, (2012) Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res* 33: 379-385
47. Orban C, Tomescu D, (2013) The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. *Chirurgia (Bucur)* 108: 385-388

48. Krishnan P, Frew Q, Green A, Martin R, Dziewulski P, (2013) Cause of death and correlation with autopsy findings in burns patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 39: 583-588
49. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mozingo DW, Deitch EA, Goodwin CW, Herndon DN, Gallagher JJ, Sanford AP, Jeng JC, Ahrenholz DH, Neely AN, O'Mara MS, Wolf SE, Purdue GF, Garner WL, Yowler CJ, Latenser BA, American Burn Association Consensus Conference on Burn S, Infection G, (2007) American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 28: 776-790
50. Ikonomidis C, Lang F, Radu A, Berger MM, (2012) Standardizing the diagnosis of inhalation injury using a descriptive score based on mucosal injury criteria. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 38: 513-519
51. Weber JM, Sheridan RL, Pasternack MS, Tompkins RG, (1997) Nosocomial infections in pediatric patients with burns. *American journal of infection control* 25: 195-201
52. Jeschke MG, Pinto R, Kraft R, Nathens AB, Finnerty CC, Gamelli RL, Gibran NS, Klein MB, Arnold BD, Tompkins RG, Herndon DN, Inflammation, the Host Response to Injury Collaborative Research P, (2015) Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care. *Critical care medicine* 43: 808-815
53. Ansermino M, Hemsley C, (2004) Intensive care management and control of infection. *Bmj* 329: 220-223
54. Lesseva M, (1998) Central venous catheter-related bacteraemia in burn patients. *Scandinavian journal of infectious diseases* 30: 585-589
55. Fournier A, Voirol P, Krahenbuhl M, Bonnemain CL, Fournier C, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Dupuis-Lozeron E, Sadeghipour F, Pannatier A, Eggimann P, Que YA, (2016) Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: A paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 42: 564-570
56. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J, (2009) Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48: 1-12
57. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF, (2013) Clinical relevance of the ESCAPE pathogens. *Expert review of anti-infective therapy* 11: 297-308
58. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr., Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D, Infectious Diseases Society of A, (2013) 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56: 1685-1694
59. Weber J, McManus A, Nursing Committee of the International Society for Burn I, (2004) Infection control in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 30: A16-24
60. Mayhall CG, (2003) The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37: 543-550
61. Crossley K, Landesman B, Zaske D, (1979) An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. *The Journal of infectious diseases* 139: 280-287
62. Fujita K, Lilly HA, Kidson A, Ayliffe GA, (1981) Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection from mattresses in a burns unit. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283: 219-220

63. Locksley RM, Cohen ML, Quinn TC, Tompkins LS, Coyle MB, Kirihaara JM, Counts GW, (1982) Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. *Ann Intern Med* 97: 317-324
64. Arnow P, Allyn PA, Nichols EM, Hill DL, Pezzlo M, Bartlett RH, (1982) Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit: role of nurse staffing. *The Journal of trauma* 22: 954-959
65. Rutala WA, Katz EB, Sherertz RJ, Sarubbi FA, Jr., (1983) Environmental study of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic in a burn unit. *J Clin Microbiol* 18: 683-688
66. Boyce JM, White RL, Causey WA, Lockwood WR, (1983) Burn units as a source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Jama* 249: 2803-2807
67. Sherertz RJ, Sullivan ML, (1985) An outbreak of infections with *Acinetobacter calcoaceticus* in burn patients: contamination of patients' mattresses. *The Journal of infectious diseases* 151: 252-258
68. Tredget EE, Shankowsky HA, Joffe AM, Inkson TI, Volpel K, Paranchych W, Kibsey PC, Alton JD, Burke JF, (1992) Epidemiology of infections with *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients: the role of hydrotherapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 15: 941-949
69. Habib J, Shurtleff S, Fish J, Devlin HR. Nosocomial transmission of aminoglycoside resistant *Acinetobacter anitratus* in a burn unit linked to mattresses [Abstract]. *Am J Infect Control* 1993;21:100
70. Kolmos HJ, Thuesen B, Nielsen SV, Lohmann M, Kristoffersen K, Rosdahl VT, (1993) Outbreak of infection in a burns unit due to *Pseudomonas aeruginosa* originating from contaminated tubing used for irrigation of patients. *J Hosp Infect* 24: 11-21
71. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H, (1994) *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *The Journal of infectious diseases* 170: 377-383
72. Sheridan RL, Weber J, Benjamin J, Pasternack MS, Tompkins RG, (1994) Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric burn unit. *American journal of infection control* 22: 340-345
73. Vu-Thien H, Darbord JC, Moissenet D, Dulot C, Dufourcq JB, Marsol P, Garbarg-Chenon A, (1998) Investigation of an outbreak of wound infections due to *Alcaligenes xylosoxidans* transmitted by chlorhexidine in a burns unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 724-726
74. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H, (1999) Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 28: 59-66
75. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry C, Gomez M, Fish JS, Cartotto RC, Palmer R, Louie M, (2002) An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infection control and hospital epidemiology* 23: 261-267
76. Textoris J, Wiramus S, Martin C, Leone M, (2011) Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert review of anti-infective therapy* 9: 97-109
77. Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C, Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H, Perro G, Societe Francaise d'Etude et de Traitement des B, (2011) Antibiotics and the burn patient. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 37: 16-26
78. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, Becerril B, Caballero FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortiz C, Cobacho AR, (1996) Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 22: 1026-1032

79. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A, Miro JM, Martinez JA, Jimenez de Anta MT, Soriano E, et al., (1988) Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 10: 203-210
80. Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT, (1997) Antibiotic therapy and outcome of monomicrobial gram-negative bacteraemia: a 3-year population-based study. *Scandinavian journal of infectious diseases* 29: 601-606
81. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C, (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Critical care medicine* 31: 2742-2751
82. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G, (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136: 1237-1248
83. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM, (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine* 42: 1749-1755
84. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M, (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 34: 1589-1596
85. Elligsen M, Walker SA, Walker SE, Simor A, (2011) Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 37: 406-414
86. Doh K, Woo H, Hur J, Yim H, Kim J, Chae H, Han S, Yim DS, (2010) Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65: 2428-2435
87. Hallam MJ, Allen JM, James SE, Donaldson PM, Davies JG, Hanlon GW, Dheansa BS, (2010) Potential subtherapeutic linezolid and meropenem antibiotic concentrations in a patient with severe burns and sepsis. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 31: 207-209
88. Weinbren MJ, (1999) Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 44: 319-327
89. Bracco D, Landry C, Dubois MJ, Eggimann P, (2008) Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 34: 791-796
90. Garrelts JC, Jost G, Kowalsky SF, Krol GJ, Lettieri JT, (1996) Ciprofloxacin pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 40: 1153-1156
91. Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, Lehm JP, (2004) Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD004727
92. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M, (2008) Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clinical pharmacokinetics* 47: 635-654
93. Le Floch R, Arnould JF, Vinsonneau C, Hovsepian L, Stephanazzi J, Bret P, Birraux G, Lovering AM, (2010) [Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries]. *Pathologie-biologie* 58: e27-31
94. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, Herndon DN, (2007) Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Critical care* 11: R90
95. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN, (2004) Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Archives of surgery* 139: 641-647

96. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, Ferrando AA, Wolfe RR, Herndon DN, (2000) Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 128: 312-319
97. Mlcak RP, Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN, (2006) The influence of age and gender on resting energy expenditure in severely burned children. *Annals of surgery* 244: 121-130
98. Pereira CT, Herndon DN, (2005) The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. *Advances in surgery* 39: 245-261
99. Atiyeh BS, Gunn SW, Dibo SA, (2008) Metabolic implications of severe burn injuries and their management: a systematic review of the literature. *World journal of surgery* 32: 1857-1869
100. Herndon DN, Tompkins RG, (2004) Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet* 363: 1895-1902
101. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR, (2001) Stress-induced hyperglycemia. *Critical care clinics* 17: 107-124
102. American Burn Association/American College of S, (2007) Guidelines for the operation of burn centers. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 28: 134-141
103. Herndon DN. *Total Burn Care*, 3rd edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007.
104. Jeschke MG, Herndon DN, (2014) Burns in children: standard and new treatments. *Lancet* 383: 1168-1178
105. Sheridan RL, (2001) A great constitutional disturbance. *The New England journal of medicine* 345: 1271-1272
106. Pereira C, Murphy K, Jeschke M, Herndon DN, (2005) Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *The international journal of biochemistry & cell biology* 37: 1948-1961
107. Fry DE, (1996) The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *American journal of surgery* 172: 20S-25S
108. van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR, (2008) Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 23: 422-430
109. Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, Saleh S, Schwenger V, Sonntag HG, Haefeli WE, Hempel G, Hoppe-Tichy T, Weigand MA, (2010) Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *European journal of clinical pharmacology* 66: 291-298
110. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH, (2012) Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 73: 27-36
111. Dong H, Wang X, Dong Y, Lei J, Li H, You H, Wang M, Xing J, Sun J, Zhu H, (2011) Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *International journal of antimicrobial agents* 38: 296-300
112. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA, (2014) How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC infectious diseases* 14: 288
113. Roberts JA, Lipman J, (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine* 37: 840-851; quiz 859
114. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J, (2012) What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *International journal of antimicrobial agents* 39: 455-457
115. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA, (2012) Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill

- patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142: 30-39
116. Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA, (2012) Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 18: 460-471
 117. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA, (2012) Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 27: 741 e749-718
 118. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AM, Lipman J, (2010) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 30: 195-212
 119. Kielstein JT, Burkhardt O, (2011) Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 2015-2019
 120. Kraft R, Herndon DN, Al-Mousawi AM, Williams FN, Finnerty CC, Jeschke MG, (2012) Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. *Lancet* 379: 1013-1021
 121. Stanojcic M, Chen P, Xiu F, Jeschke MG, (2016) Impaired Immune Response in Elderly Burn Patients: New Insights Into the Immune-senescence Phenotype. *Annals of surgery* 264: 195-202
 122. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG, (1998) Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *The New England journal of medicine* 338: 362-366
 123. Saffle JR, Davis B, Williams P, (1995) Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association Patient Registry. *The Journal of burn care & rehabilitation* 16: 219-232; discussion 288-219
 124. Chung K SWCcitsbOsamocITBC, 4th ed, Herndon DN. (Ed), 2012
 125. Bull JP, Squire JR, (1949) A Study of Mortality in a Burns Unit: Standards for the Evaluation of Alternative Methods of Treatment. *Annals of surgery* 130: 160-173
 126. Miller SF, Bessey PQ, Schurr MJ, Browning SM, Jeng JC, Caruso DM, Gomez M, Latenser BA, Lentz CW, Saffle JR, Kagan RJ, Purdue GF, Krichbaum JA, (2006) National Burn Repository 2005: a ten-year review. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 27: 411-436
 127. Burn Foundation. 1999. Adult burn fact sheet. <http://burnfoundation.org/>
 128. Burn Foundation. 1999. Burn incidence and treatment in the united states: 1999 fact sheet. <http://burnfoundation.org/>
 129. Burn Foundation. 1999. Pediatric burn fact sheet. <http://burnfoundation.org/>
 130. Cadier MA, Shakespeare PG, (1995) Burns in octogenarians. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 21: 200-204
 131. Hunt JL, Purdue GF, (1992) The elderly burn patient. *American journal of surgery* 164: 472-476
 132. National Safe Kids Campaign. 2002. Burn injury fact sheet. <http://www.safekids.ca/>
 133. Gore DC, Hawkins HK, Chinkes DL, Chung DH, Sanford AP, Herndon DN, Wolf SE, (2007) Assessment of adverse events in the demise of pediatric burn patients. *The Journal of trauma* 63: 814-818
 134. Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, Lee JO, Cox RA, Kulp GA, Finnerty CC, Chinkes DL, Jeschke MG, (2009) The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Critical care* 13: R183
 135. Wolf SE, Rose JK, Desai MH, Mileski JP, Barrow RE, Herndon DN, (1997) Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with > or = 80% TBSA burns (> or = 70% full-thickness). *Annals of surgery* 225: 554-565; discussion 565-559
 136. Shenfield GM, (2001) Therapeutic drug monitoring beyond 2000. *British journal of clinical pharmacology* 52 Suppl 1: 3S-4S
 137. Chast F. Histoire contemporaine des médicaments (2012). La Découverte Poche / Sciences sociales et humaines n°120.

138. Duhme DW, Greenblatt DJ, Koch-Weser J, (1974) Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Ann Intern Med* 80: 516-519
139. Risetto G, Gazzano G, (1952) [Variations of peripheral blood in experimental intoxication with lithium salts]. *Riv Patol Clin* 7: 202-205
140. Aronson JK, (2005) Monitoring therapy. *British journal of clinical pharmacology* 60: 229-230
141. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115: 462-474
142. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J, (2009) Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 64: 142-150
143. Goncalves-Pereira J, Pova P, (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Critical care* 15: R206
144. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A, (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical care* 16: R136
145. Munafo A GJ, Biollaz J, Le praticien et le suivi thérapeutique des médicaments. *Med Hyg* 1990; 48:1248-53
146. Widmer N, Csajka C, Werner D, Grouzmann E, Decosterd LA, Eap CB, Biollaz J, Buclin T, (2008) [Principles of therapeutic drug monitoring]. *Revue medicale suisse* 4: 1644-1648
147. Csajka COM MO, Decosterd L, Telenti A. Metabolism of drugs and other xenobiotics; 2012 ; 383–7
148. Decosterd LA TB, Cruchon S, Guignard N, Lahrichi S, Pesse B, et al, (2016, in press). An ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification in human plasma of broad- and extended-spectrum beta-lactams, carbapenems, rifampicin and daptomycin
149. Decosterd LA, Rochat B, Pesse B, Mercier T, Tissot F, Widmer N, Bille J, Calandra T, Zanolari B, Marchetti O, (2010) Multiplex ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54: 5303-5315
150. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug M, Clinical T, (2005) Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Therapeutic drug monitoring* 27: 10-17
151. Prescott et al. *Microbiologie DB*, 3ème Edition, 2010, p 809
152. Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA, (2016) Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 9: 961-979
153. Roberts JA, Lipman J, (2006) Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clinical pharmacokinetics* 45: 755-773
154. Nicolau DP, (2003) Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 9: 292-296
155. Moore RD, Smith CR, Lietman PS, (1984) Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *The American journal of medicine* 77: 657-662

156. Moore RD, Smith CR, Lietman PS, (1984) The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *The Journal of infectious diseases* 149: 443-448
157. Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE, (2003) Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 52: 668-674
158. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA, (2002) Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive care medicine* 28: 936-942
159. Moore RD, Lietman PS, Smith CR, (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *The Journal of infectious diseases* 155: 93-99
160. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS, Jr., (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43: 623-629
161. Adembri C, Novelli A, (2009) Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antimicrobials: potential for providing dosing regimens that are less vulnerable to resistance. *Clinical pharmacokinetics* 48: 517-528
162. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A, (2007) Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 45: 753-760
163. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Jr., Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP, (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 29: 1275-1279
164. Schaad UB, McCracken GH, Jr., Nelson JD, (1980) Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *The Journal of pediatrics* 96: 119-126
165. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM, (2009) Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 63: 1050-1057
166. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB, (1992) Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 36: 1766-1769
167. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ, (2004) Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clinical pharmacokinetics* 43: 925-942
168. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, Kumar A, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock CDRG, (2013) Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *International journal of antimicrobial agents* 41: 255-260
169. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA, (2012) Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care* 2: 35
170. Schmidt S, Rock K, Sahre M, Burkhardt O, Brunner M, Lobmeyer MT, Derendorf H, (2008) Effect of protein binding on the pharmacological activity of highly bound antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52: 3994-4000
171. Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA, (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *The Annals of pharmacotherapy* 39: 32-38

172. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ, (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *International journal of antimicrobial agents* 31: 345-351
173. Craig WA, Andes D, (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 15: 255-259
174. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH, (1987) Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 31: 1054-1060
175. Dudley MN, Blaser J, Gilbert D, Mayer KH, Zinner SH, (1991) Combination therapy with ciprofloxacin plus azlocillin against *Pseudomonas aeruginosa*: effect of simultaneous versus staggered administration in an in vitro model of infection. *The Journal of infectious diseases* 164: 499-506
176. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Corrado M, (1998) Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *Jama* 279: 125-129
177. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ, (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 37: 1073-1081
178. Zelenitsky SA, Ariano RE, (2010) Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65: 1725-1732
179. Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentag JJ, (1989) Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch Intern Med* 149: 2269-2273
180. Pea F, Scudeller L, Lugano M, Baccarani U, Pavan F, Tavio M, Furlanut M, Rocca GD, Bresadola F, Viale P, (2006) Hyperlactacidemia potentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42: 434-435
181. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ, (2003) Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clinical pharmacokinetics* 42: 1411-1423
182. Denny KJ, Cotta MO, Parker SL, Roberts JA, Lipman J, (2016) The use and risks of antibiotics in critically ill patients. *Expert Opin Drug Saf* 15: 667-678
183. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D, (2003) Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *The American journal of medicine* 115: 529-535
184. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J, (2008) Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Critical care medicine* 36: 2433-2440
185. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW, (2005) Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 49: 760-766
186. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH, (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118: 146-155
187. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A, (2004) Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Current opinion in infectious diseases* 17: 309-316
188. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, Briscoe SE, Ungerer J, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, (2012) Therapeutic drug monitoring of beta-lactam

- antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Therapeutic drug monitoring* 34: 160-164
189. Troger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J, Tanev I, Braun-Dullaues RC, Bode-Boger SM, (2012) Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *International journal of antimicrobial agents* 40: 370-372
 190. Kielstein JT, Czock D, Schopke T, Hafer C, Bode-Boger SM, Kuse E, Keller F, Fliser D, (2006) Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Critical care medicine* 34: 51-56
 191. Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R, Cadeo B, Cristini F, Bulfoni A, Furlanut M, (2011) TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient. *The Annals of pharmacotherapy* 45: e37
 192. Delattre IK, Musuamba FT, Jacqmin P, Taccone FS, Laterre PF, Verbeeck RK, Jacobs F, Wallemacq P, (2012) Population pharmacokinetics of four beta-lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin. *Clinical biochemistry* 45: 780-786
 193. Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, Boereboom FT, (2000) Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine* 28: 3412-3416
 194. Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, Lust K, Roberts JA, (2013) beta-Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *International journal of antimicrobial agents* 41: 162-166
 195. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M, (2012) Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67: 2034-2042
 196. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolerio R, Schaller MD, Berger MM, Bolay S, Decosterd LA, Bugnon D, Moreillon P, (2010) Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Critical care* 14: R51
 197. Giannoni E, Moreillon P, Cotting J, Moessinger A, Bille J, Decosterd L, Zanetti G, Majcherczyk P, Bugnon D, (2006) Prospective determination of plasma imipenem concentrations in critically ill children. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50: 2563-2568
 198. Dasgupta A: Introduction to Therapeutic Drug Monitoring. In *Handbook of Drug Monitoring Methods : Therapeutics and Drugs of Abuse*. Edited by Dasgupta A. New Jersey: Humana Press Inc; 2008:1-39
 199. Roberts JA, Hope WW, Lipman J, (2010) Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? *International journal of antimicrobial agents* 35: 419-420
 200. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, Calandra T, Marchetti O, (2010) High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54: 4360-4367
 201. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Calandra T, Marchetti O, (2009) Imipenem underdosing as a cause of persistent neutropenic fever? *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 64: 665-667
 202. Lamoth F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O, (2009) Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53: 785-787
 203. Lamoth F, Erard V, Asner S, Buclin T, Calandra T, Marchetti O, (2009) High imipenem blood concentrations associated with toxic encephalopathy in a patient with mild renal dysfunction. *International journal of antimicrobial agents* 34: 386-388

204. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA, Buclin T, Majcherczyk PA, Sanglard D, Marchetti O, (2007) Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51: 137-143
205. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O, (2008) Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46: 201-211
206. Andes D, Pascual A, Marchetti O, (2009) Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53: 24-34
207. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, Marchetti O, (2012) Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55: 381-390
208. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J, (2010) Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *International journal of antimicrobial agents* 36: 332-339
209. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F, (2010) Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Therapeutic drug monitoring* 32: 517-519
210. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, Durocher A, Roussel-Delvallez M, (2010) Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *International journal of antimicrobial agents* 35: 500-503
211. Abanades S, Nolla J, Rodriguez-Campello A, Pedro C, Valls A, Farre M, (2004) Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *The Annals of pharmacotherapy* 38: 606-608
212. Bresson J, Paugam-Burtz C, Josserand J, Bardin C, Mantz J, Pease S, (2008) Cefepime overdosage with neurotoxicity recovered by high-volume haemofiltration. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 62: 849-850
213. Dakdouki GK, Al-Awar GN, (2004) Cefepime-induced encephalopathy. *Int J Infect Dis* 8: 59-61
214. Troke PF, Hockey HP, Hope WW, (2011) Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55: 4782-4788
215. Vinh DC, Rubinstein E, (2009) Linezolid: a review of safety and tolerability. *The Journal of infection* 59 Suppl 1: S59-74
216. Carricajo A, Forgeot A, Morel J, Auboyer C, Zeni F, Aubert G, (2010) [Dosage adjustment of vancomycin in continuous infusion in critically ill-patients]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 29: 55-57
217. Wilson FP, Berns JS, (2012) Vancomycin levels are frequently subtherapeutic during continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). *Clinical nephrology* 77: 329-331
218. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA, (2012) Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Internal medicine journal* 42: 23-29
219. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F, (2010) Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical care* 14: R126
220. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Study D, (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 58: 1072-1083

221. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H, (2008) Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Therapeutic drug monitoring* 30: 674-681
222. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, De Backer D, Wittebole X, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F, (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care* 14: R53
223. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J, (2011) Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55: 2704-2709
224. Chung J, Oh JM, Cho EM, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, Koh YS, (2011) Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 39: 1030-1037
225. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J, Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels study g, (2008) Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *International journal of antimicrobial agents* 32: 455-458
226. Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, Pannatier A, Voirol P, Que YA, (2015) Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 41: 956-968
227. Santos SR, Campos EV, Sanches C, Gomez DS, Ferreira MC, (2010) Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics* 65: 237-243
228. Lopez KJ, Bertolucci DF, Vicente KM, Dell'Aquila AM, Santos SR, (2007) Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 860: 241-245
229. Bode-Boger SM, Schopp B, Troger U, Martens-Lobenhoffer J, Kalousis K, Mailander P, (2013) Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: the benefits of therapeutic drug monitoring. *International journal of antimicrobial agents* 42: 357-360
230. Akers KS, Rowan MP, Niece KL, Graybill JC, Mende K, Chung KK, Murray CK, (2015) Antifungal wound penetration of amphotericin and voriconazole in combat-related injuries: case report. *BMC infectious diseases* 15: 184
231. Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, Mashiko K, Yamamoto Y, Otsuka T, (1998) Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *The Journal of trauma* 45: 383-387
232. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP, (2009) Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 49: 325-327
233. Moellering RC, Jr., (1994) Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 18: 544-546
234. Henry A, Eggimann P, Berger MM, Pannatier A, Que YA, Voirol P. Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients hospitalisés pour brûlures durant les années 2001-2011 dans un Centre suisse de référence. Présentation orale. Congrès SRLF, janvier 2013, Paris
235. Cuttelod M, Senn L, Terletskiy V, Nahimana I, Petignat C, Eggimann P, Bille J, Prod'homme G, Zanetti G, Blanc DS, (2011) Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998-2007). *Clinical microbiology and infection*

- : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 17: 57-62
236. Carron C, Voirol P, Eggimann P, Pannatier A, Chiolerio R, Wasserfallen JB, (2012) Five-year evolution of drug prescribing in a university adult intensive care unit. *Applied health economics and health policy* 10: 355-358
 237. Hyllienmark P, Gardlund B, Persson JO, Ekdahl K, (2007) Nosocomial pneumonia in the ICU: a prospective cohort study. *Scandinavian journal of infectious diseases* 39: 676-682
 238. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, Lorente L, Sanchez-Concheiro M, Diaz C, van Saene HK, (2001) Pneumonia in patients with severe burns : a classification according to the concept of the carrier state. *Chest* 119: 1160-1165
 239. Shirani KZ, Pruitt BA, Jr., Mason AD, Jr., (1987) The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Annals of surgery* 205: 82-87
 240. Wahl WL, Ahrns KS, Brandt MM, Rowe SA, Hemmila MR, Arbabi S, (2005) Bronchoalveolar lavage in diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with burns. *The Journal of burn care & rehabilitation* 26: 57-61
 241. Mosier MJ, Pham TN, (2009) American Burn Association Practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 30: 910-928
 242. Fournier A, Voirol P, Krahenbuhl M, Bonnemain CL, Fournier C, Dupuis-Lozeron E, Pantet O, Pagani JL, Revelly JP, Sadeghipour F, Eggimann P, Que YA, (2016) *Staphylococcus aureus* carriage at admission predicts early-onset pneumonia after burn trauma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*
 243. Fournier A, Pantet O, Guerid S, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Hauser PM, Marchetti O, Fontanella S, Letovanec I, Ravat F, Berger MM, Pannatier A, Voirol P, Que YA, (2015) Effective treatment of invasive *Aspergillus fumigatus* infection using combinations of topical and systemic antifungals in a severely burned patient. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 36: e85-89
 244. Lipman J, Gous AG, Mathivha LR, Tshukutsoane S, Scribante J, Hon H, Pinder M, Riera-Fanego JF, Verhoef L, Stass H, (2002) Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? *Intensive care medicine* 28: 493-500
 245. Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D, (2001) Low cefpirome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive care medicine* 27: 363-370
 246. Lipman J, Wallis SC, Boots RJ, (2003) Cefepime versus cefpirome: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg* 97: 1149-1154, table of contents
 247. Pinder M, Bellomo R, Lipman J, (2002) Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 30: 134-144
 248. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, Eichler HG, Muller M, (2001) Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Critical care medicine* 29: 385-391
 249. Pletz MW, Lipman J, (2013) Clinical measures for increased creatinine clearances and suboptimal antibiotic dosing. *Intensive care medicine* 39: 1322-1324
 250. Roberts JA, (2011) Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 2070-2079
 251. Le Floch R NE, Arnould J.F., Bacterial infection in burn patients. *Annals of Burns and Fire Disasters XXVIII*
 252. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J, (2009) Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Critical care medicine* 37: 926-933

253. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J, (2007) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *International journal of antimicrobial agents* 30: 11-18
254. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R, (2002) Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 22: 471-483
255. Roberts JA, Lipman J, (2013) Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Critical care medicine* 41: 489-495
256. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP, (2011) Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive care medicine* 37: 632-638
257. Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, Kim A, Crandon JL, Kuti JL, Nicolau DP, (2009) Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53: 1476-1481
258. Felton TW, Hope WW, Lomaestro BM, Butterfield JM, Kwa AL, Drusano GL, Lodise TP, (2012) Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56: 4087-4094
259. Taccone FS, Cotton F, Roisin S, Vincent JL, Jacobs F, (2012) Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56: 2129-2131
260. Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW, (2010) Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54: 3717-3722
261. Wegner C, Hubner NO, Gleich S, Thalmaier U, Kruger CM, Kramer A, (2013) One-day point prevalence of emerging bacterial pathogens in a nationwide sample of 62 German hospitals in 2012 and comparison with the results of the one-day point prevalence of 2010. *GMS Hyg Infect Control* 8: Doc12
262. WHO (2014) Antimicrobial resistance: global report on surveillance: World Health Organisation, Geneva p. 256
263. Carlet J, (2012) World Alliance against antibiotic resistance (WAAR): safeguarding antibiotics. *Intensive care medicine* 38: 1723-1724
264. Paiva JA, (2013) Adding risk factors for potentially resistant pathogens, increasing antibiotic pressure and risk creating the "untreatable bacteria": time to change direction. *Intensive care medicine* 39: 779-781
265. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
266. Bretonniere C, Leone M, Milesi C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, Bouadma L, Decre D, Figueiredo S, Gauzit R, Guery B, Joram N, Jung B, Lasocki S, Lepape A, Lesage F, Pajot O, Philippart F, Souweine B, Tattevin P, Timsit JF, Vialet R, Zahar JR, Misset B, Bedos JP, Societe de Reanimation de Langue F, Societe Francaise d'Anesthesie et de R, (2015) Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive care medicine* 41: 1181-1196
267. Singh N, Yu VL, (2000) Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest* 117: 1496-1499
268. So A, Furlong M, Heddini A, (2010) Globalisation and antibiotic resistance. *Bmj* 341: c5116
269. Kelley WL JA, Barras C et al., Missense mutations in PBP2A affecting cefaroline susceptibility detected in epidemic staphylococcus aureus HA-MRSA clonotypes St228 and ST247 in Western Switzerland archived since 1998. . *Antimicrob Agents Chemother* 2015

270. https://www.admin.ch/ch/f/gg/pc/documents/2518/Resistance-aux-antibiotiques-StAR_Projet_fr.pdf
271. Département fédéral de l'intérieur (2013), Politique de la santé : les priorités du Conseil fédéral ("Santé2020"), <http://www.bag.admin.ch/gesundheit2020/index.html?lang=fr>
272. <http://www.huffingtonpost.fr/2016/05/27/cette-nouvelle-super-bacterie-signe-le-debut-de-la-fin-des-antib/>
273. <http://www.journaldemontreal.com/2017/01/13/deces-dune-americaine-par-une-bacterie-resistante-a-26-antibiotiques>
274. <http://fr.reuters.com/article/topNews/idFRKCN0YI0F6>
275. Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE, (2012) Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des* 18: 6034-6042
276. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N, (2013) Transfusion immunomodulation--the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis* 50: 61-68
277. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, Low DE, Rubinstein E, Wise R, Consensus Group on R, Prescribing in Respiratory Tract I, (2002) Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 49: 31-40
278. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN, (2009) Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)* 10: 389-397
279. Pruitt BA, Jr., McManus AT, Kim SH, Goodwin CW, (1998) Burn wound infections: current status. *World journal of surgery* 22: 135-145
280. Gallagher JJ, Williams-Bouyer N, Villarreal C, et al. Treatment of infections in burns. In Herndon DN, ed. *Total Burn Care*, 3rd Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 136-176
281. Guggenheim M, Zbinden R, Handschin AE, Gohritz A, Altintas MA, Giovanoli P, (2009) Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 35: 553-560
282. Tissot F, Blanc DS, Basset P, Zanetti G, Berger MM, Que YA, Eggimann P, Senn L, (2016) New genotyping method discovers sustained nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care burn unit. *J Hosp Infect* 94: 2-7
283. Dokter J, Brusselaers N, Hendriks WD, Boxma H, (2016) Bacteriological cultures on admission of the burn patient: To do or not to do, that's the question. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 42: 421-427
284. Worrall CL, Anger BP, Simpson KN, Leon SM, (2010) Impact of a hospital-acquired/ventilator-associated/healthcare-associated pneumonia practice guideline on outcomes in surgical trauma patients. *The Journal of trauma* 68: 382-386
285. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH, Group VAPOSA, (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 122: 2115-2121
286. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA, (2014) An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69: 1416-1423
287. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M, (2012) Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56: 6343-6348
288. Farkas A, Daroczi G: Individually Designed Optimum Dosing Strategies (ID-DOS): A Multi-Model Based Online Application to Individualize Antibiotic Dosing in Critically Ill Patients.

- In Proceedings of NewYork-Presbyterian Healthcare System Quality Symposium. Edited by Osten WM, Lazar EJ, Regan BK. New York: The NewYork-Presbyterian; 2013:240.
289. Avent ML, Teoh J, Lees J, Eckert KA, Kirkpatrick CM, (2011) Comparing 3 methods of monitoring gentamicin concentrations in patients with febrile neutropenia. *Therapeutic drug monitoring* 33: 592-601
 290. Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, Taccone FS, Laterre PF, Verbeeck RK, Jacobs F, Wallemacq PE, (2010) Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Therapeutic drug monitoring* 32: 749-756
 291. Turnidge J, (2003) Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 17: 503-528, v
 292. Ryan DM, (1993) Pharmacokinetics of antibiotics in natural and experimental superficial compartments in animals and humans. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 31 Suppl D: 1-16
 293. Dahyot C, Marchand S, Bodin M, Debeane B, Mimoz O, Couet W, (2008) Application of basic pharmacokinetic concepts to analysis of microdialysis data: illustration with imipenem muscle distribution. *Clinical pharmacokinetics* 47: 181-189
 294. Sauermann R, Delle-Karth G, Marsik C, Steiner I, Zeitlinger M, Mayer-Helm BX, Georgopoulos A, Muller M, Joukhadar C, (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 49: 650-655
 295. Herkner H, Muller MR, Kreischitz N, Mayer BX, Frossard M, Joukhadar C, Klein N, Lackner E, Muller M, (2002) Closed-chest microdialysis to measure antibiotic penetration into human lung tissue. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 273-276
 296. Deitchman AN, Heinrichs MT, Khaowroongrueng V, Jadhav SB, Derendorf H, (2017) Utility of Microdialysis in Infectious Disease Drug Development and Dose Optimization. *AAPS J* 19: 334-342
 297. Simmel F, Kirbs C, Erdogan Z, Lackner E, Zeitlinger M, Kloft C, (2013) Pilot investigation on long-term subcutaneous microdialysis: proof of principle in humans. *AAPS J* 15: 95-103
 298. Schroepf S, Burau D, Muench H-G, Derendorf H, Adam D, Kloft C. Microdialysis for therapeutic drug monitoring in infants. In : Poster abstract presented at: 8th International Symposium on Microdialysis. Uppsala, Sweden; 2016.
 299. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM, (2011) Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients. *Critical care medicine* 39: 560-570
 300. Simon N, Dussol B, Sampol E, Purgus R, Brunet P, Lacarelle B, Berland Y, Bruguerolle B, Urien S, (2006) Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in haemodialysed patients. *Clinical pharmacokinetics* 45: 493-501
 301. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F, (2011) Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Critical care* 15: R137
 302. Minkute R, Briedis V, Steponaviciute R, Vitkauskienė A, Maciulaitis R, (2013) Augmented renal clearance--an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *J Clin Pharm Ther* 38: 462-467
 303. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J, (2013) Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Critical care* 17: R35
 304. Fuster-Lluch O, Geronimo-Pardo M, Peyro-Garcia R, Lizan-Garcia M, (2008) Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 36: 674-680
 305. Udy A, Boots R, Senthuran S, Stuart J, Deans R, Lassig-Smith M, Lipman J, (2010) Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 111: 1505-1510

306. Udy AA, Putt MT, Boots RJ, Lipman J, (2011) ARC--augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 2020-2029
307. Bhalodi AA, Keel RA, Quintiliani R, Lodise TP, Nicolau DP, Kuti JL, (2013) Pharmacokinetics of doripenem in infected patients treated within and outside the intensive care unit. *The Annals of pharmacotherapy* 47: 617-627
308. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ, (2013) Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care* 28: 695-700
309. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ, (2015) Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy* 35: 1063-1075
310. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, Shirah GR, Haley M, Dzandu JK, (2017) Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg* 82: 665-671
311. Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, Murray CK, (2014) Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 77: S163-170
312. Cherry RA, Eachempati SR, Hydo L, Barie PS, (2002) Accuracy of short-duration creatinine clearance determinations in predicting 24-hour creatinine clearance in critically ill and injured patients. *The Journal of trauma* 53: 267-271
313. Ramon-Lopez A, Allen JM, Thomson AH, Dheansa BS, James SE, Hanlon GW, Stewart B, Davies JG. Dosing regimen of meropenem for adults with severe burns: a population pharmacokinetic study with Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 882-90
314. Tattevin P, Tribut O, Arvieux C, Dupont M, Flicoteaux R, Desbordes L, Le Tulzo Y, Michelet C, (2005) Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor beta-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 11: 76-79

8. ANNEXES

- Annexe 1 :** Liste des médicaments dosables par le laboratoire de PCL du CHUV
- Annexe 2 :** Protocole de recherche « Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence »
- Annexe 3 :** Abstract (SSMI, nov. 2012) et communication orale (SRLF, janv. 2013) : « Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés dans un centre suisse de référence »
- Annexe 4 :** Matériel préparé pour l'étude prospective « Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence »
- Annexe 5 :** TDM des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines et des antifongiques : données de bases pour l'interprétation

ANNEXE 1

Liste des médicaments dosables par le Laboratoire de PCL du CHUV

DRUG PLASMA LEVEL DETERMINATION | CATALOGUE 2016-2017

Prof. Laurent Decosterd Email: laurentarthur.decosterd@chuv.ch

In case of TDM clinical interpretation: supplement 17.40 CHF / 5 min (Tarmed)

DRUG	Trading name (examples)	Methods	OFAS points	Code OFAS	Frequency of the analysis
ANTIBIOTICS					
Amoxicilline	Clamoxyl®	LC-MS/MS	185	1061	Analyses 5 days a week (Monday to Friday, the morning): Results and, if desired, TDM interpretation 6 h-24 h after sample receipt
Cefazoline	Kefzol®	LC-MS/MS	185	1061	
Cefepime	Maxipime®	LC-MS/MS	185	1061	
Ceftaroline	Zinforo®				
Ceftazidime	Fortam®	LC-MS/MS	185	1061	
Ceftobiprole	Zevtera®				
Ceftolozane (+ Tazobactam)	Zerbaxa®				
Ceftriaxone	Rocéphine®	LC-MS/MS	185	1061	
Cefuroxime	Zinat®	LC-MS/MS	185	1061	
Ciprofloxacin	Ciproxine®	LC-MS/MS	185	1061	
Clindamycine	Dalacin®	LC-MS/MS	185	1061	
Colistine (+ colistine methanesulfonate)	Colimycine®	LC-MS/MS	185	1061	
Daptomycine	Cubicin®	LC-MS/MS	185	1061	
Doxycycline	Vibramycin®	LC-MS/MS	185	1061	
Ertapenem	Invanz®	LC-MS/MS	185	1061	
Flucloxacillin	Floxaper®	LC-MS/MS	185	1061	
Fosfomycine	Monuril®	LC-MS/MS	185	1061	
Hydroxychloroquine	Plaquenil®	LC-MS/MS	185	1061	
Imipenem (+ Cilastatin)	Tienam®	LC-MS/MS	185	1061	
Levofloxacin	Tavanic®	LC-MS/MS	185	1061	
Linezolid	Zyvoxid®	LC-MS/MS	185	1061	
Meropenem	Meronem®	LC-MS/MS	185	1061	
Penicilline G (= benzylpenicilline)	«Grünenthal»®	LC-MS/MS	185	1061	
Piperacilline (+ Tazobactam)	Tazobac®	LC-MS/MS	185	1061	
Rifampicin	Rifampicine	LC-MS/MS	185	1061	
Tygecyclin	Tygacil®	LC-MS/MS	185	1061	
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Bactrim®	LC-MS/MS	185	1061	On demand
ANTIFUNGAL DRUGS					
Anidulafungine	Eraxis®	LC-MS/MS	160	1077	Twice a week (Monday and Thursday)
Caspofungin	Cancidas®	LC-MS/MS	160	1077	
Fluconazole	Diflucan®	LC-MS/MS	160	1077	
Itraconazole / Hydroxy-Itraconazole	Sporanox®	LC-MS/MS	160	1077	
Posaconazole	Noxafil®	LC-MS/MS	160	1077	
Voriconazole / Voriconazole-NO	Vfend®	LC-MS/MS	160	1077	
Amphotericine B	Fungizone®, Ambizome®	LC-MS/MS	160	1077	On demand
ANTI-HCV					
Boceprevir	Victrelis®	LC-MS/MS	160	1084	Once a week Plus on demand, in case of emergency
Daclatasvir	Daklinza®	LC-MS/MS	160	1084	
Dasabuvir	Exviera®	LC-MS/MS	160	1084	
Elbasvir	Zepatier® (+grazo.)	LC-MS/MS	160	1084	
Grazoprevir	Zepatier® (+elba.)	LC-MS/MS	160	1084	
Ledipasvir	Harvoni® (+sofosb.)	LC-MS/MS	160	1084	
Ombistavir	Viekirax® (+parita.+riton.)	LC-MS/MS	160	1084	
Paritaprevir	Viekirax® (+ombi.+riton.)	LC-MS/MS	160	1084	
Ribavirin	Copegus® / Rebetol®	LC-MS/MS	160	1084	On demand
Sofosbuvir / GS-331007	Sovaldi®	LC-MS/MS	160	1084	
Velpatasvir	Epclusa® (+sofo)	LC-MS/MS	160	1084	
Telaprevir	Incivo®	LC-MS/MS	160	1084	On demand
ANTIRETROVIRALS					
Amprenavir	Agenerase®	LC-MS/MS	160	1084	Once a week Plus on demand, in case of emergency
Atazanavir	Reyataz®	LC-MS/MS	160	1084	
Cobicistat	Tybost®	LC-MS/MS	160	1084	
Darunavir	Prezista®	LC-MS/MS	160	1084	
Dolutegravir	Tivicay®, dans Triumeq®	LC-MS/MS	160	1084	
Efavirenz	Stocrin®	LC-MS/MS	160	1084	
Elvitegravir	Stribild®	LC-MS/MS	160	1084	
Etravirine	Intelence®	LC-MS/MS	160	1084	
Fosamprenavir	Telzir®	LC-MS/MS	160	1084	
Indinavir	Crixivan®	LC-MS/MS	160	1084	
Lopinavir	Kaletra®	LC-MS/MS	160	1084	
Maraviroc	Celsentri®	LC-MS/MS	160	1084	
Nelfinavir	Viracept®	LC-MS/MS	160	1084	
Nevirapine	Viramune®	LC-MS/MS	160	1084	
Raltegravir	Isentress®	LC-MS/MS	160	1084	
Rilpivirine	Edurant®, Eviplera®	LC-MS/MS	160	1084	
Ritonavir	Norvir®	LC-MS/MS	160	1084	
Saquinavir	Invirase®	LC-MS/MS	160	1084	
Tipranavir	Aptivus®	LC-MS/MS	160	1084	

DRUG PLASMA LEVEL DETERMINATION | CATALOGUE 2016-2017
 Prof. Laurent Decosterd Email: laurentarthur.decosterd@chuv.ch

In case of TDM clinical interpretation: supplement 17.40 CHF / 5 min (Tarmed)

DRUG	Trading name (examples)	Methods	OFAS points	Code OFAS	Frequency of the analysis
TARGETED ANTICANCER DRUGS					
Dasatinib	Sprycel®	LC-MS/MS	140	1772	Once a week
Imatinib	Glivec®	LC-MS/MS	140	1772	
Lapatinib	Tyverb®	LC-MS/MS	140	1772	
Nilotinib	Tasigna®	LC-MS/MS	140	1772	
Sorafenib	Nexavar®	LC-MS/MS	140	1772	
Sunitinib	Sutent®	LC-MS/MS	140	1772	
Tamoxifen-Endoxifen	Tamoxifen®	LC-MS/MS	140	1772	On demand
Bosutinib	Bosulif®	LC-MS/MS	140	1772	
Cobimetinib	Cotellic®	LC-MS/MS	140	1772	
Dabrafenib	Tafinlar®	LC-MS/MS	140	1772	
Erlotinib	Tarceva®	LC-MS/MS	140	1772	
Gefitinib	Iressa®	LC-MS/MS	140	1772	
Pazopanib	Votrient®	LC-MS/MS	140	1772	
Ponatinib	Iclusig®	LC-MS/MS	140	1772	
Regorafenib (metabolites M2 & M5)	Stivarga®	LC-MS/MS	140	1772	
Trametinib	Mekinist®	LC-MS/MS	140	1772	
Vemurafenib	Zelboraf®	LC-MS/MS	140	1772	
ANTIEPILEPTICS					
Brivaracetam	Briviact®	LC-MS/MS	140	1069	Analyses 5 days a week
Carbamazépine (+carbamazépine-10,11-epoxide + Hydro	Tegretol®	LC-MS/MS	140	1069	
Gabapentine					
Lacosamide	Vimpat®	LC-MS/MS	140	1069	
Lamotrigine	Lamictal®	LC-MS/MS	140	1069	
Levetiracetam	Keppra®	LC-MS/MS	140	1069	
Oxcarbazépine (+ Hydroxy-Oxcarbazépine)	Trileptal®	LC-MS/MS	140	1069	
Perampanel	Fycompa®	LC-MS/MS	140	1069	
Phénobarbital*		LC-MS/MS	140	1069	
Phénytoïne*		LC-MS/MS	140	1069	
Prégabaline	Lyrica®	LC-MS/MS	140	1069	
Rufinamide	Inovelon®	LC-MS/MS	140	1069	
Topiramate	Topamax®	LC-MS/MS	140	1069	
Valproate*	Depakine®	LC-MS/MS	140	1069	
Zonisamide	Zonegran®	LC-MS/MS	140	1069	
* in association with other antiepileptics					
ANTIVIRALS					
Aciclovir	Zovirax®	LC-MS/MS	160	1084	Analyses 5 days a week
Ganciclovir	Cymevene®	LC-MS/MS	160	1084	
Valaciclovir	Valtrex®	LC-MS/MS	160	1084	
Valganciclovir	Valcyte®	LC-MS/MS	160	1084	
ANTIMALARIAL DRUGS					
Amodiaquine / Desethyl-amodiaquine		LC-MS/MS	140 CHF	*	On demand (Analytical results < 72h)
Artemether / Dihydroartemisinin (DHA)	Riamet® (+lumef.)	LC-MS/MS	140 CHF	*	
Artesunate / Dihydroartemisinin (DHA)		LC-MS/MS	140 CHF	*	
Chloroquine	Nivaquine®	LC-MS/MS	140 CHF	*	
Hydroxychloroquine	Plaquenil® (see Antibiotics)	LC-MS/MS	140 CHF	*	
Lumefantrine / Desbutyl-lumefantrine	Riamet® (+artem.)	LC-MS/MS	140 CHF	*	
Mefloquine	Lactab®	LC-MS/MS	140 CHF	*	
Piperaquine		LC-MS/MS	140 CHF	*	
Pyrimethamine	Daraprim®	LC-MS/MS	140 CHF	*	
Pyronaridine		LC-MS/MS	140 CHF	*	
Quinine		LC-MS/MS	140 CHF	*	
Sulfadoxine		LC-MS/MS	140 CHF	*	
MARKERS OF RENAL FUNCTION					
Sinistrine	Inutest®	HPLC-EC		*	On demand
Acide para-aminohippurique/ N-Acetyl-para-aminohippurate		HPLC-UV		*	
N-Methyl-Nicotinamide		LC-MS/MS		*	

in development; expected by the mid 2017

* The patient should be informed that this analyse is not within OFAS list and generally not covered by health insurance

v 11.01.16

ANNEXE 2

Protocole de recherche

« Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence »

PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE

1. Titre de l'étude

« Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence »

2. Date de l'envoi du protocole et date prévue pour le début de l'étude.

- Date d'envoi : 29 avril (Commission du 13 mai 2013)
- Début de l'étude : Dès acceptation du protocole par la commission d'éthique

3. Nom et signature de l'investigateur responsable et des co-investigateurs

Promoteur :

Service de Médecine Intensive Adulte et Service de Pharmacie, CHUV

Investigateurs responsables (cadres permanents) :

Dr. Yok Ai Que, Médecin associé, MER, Service de Médecine Intensive adulte, CHUV

Signature :

Dr. Pierre Voirol, Pharmacien responsable d'unité, PD, Service de Pharmacie, CHUV

Signature :

Investigateurs principal :

Anne Fournier (-Henry), Pharmacienne, Service de Pharmacie, CHUV

Signature :

Co-investigateurs:

Prof. André Pannatier, Prof associé EPGL, UNIGE-UNIL

Signature :

Dr. Philippe Eggimann, Médecin adjoint PD, MER, Service de Médecine intensive adulte, CHUV

Signature :

Prof. Mette M. Berger, Médecin adjointe, Service de Médecine intensive adulte, CHUV

Signature :

Prof. Oscar Marchetti, Médecin chef, Service des Maladies Infectieuses, CHUV

Signature :

Prof. Chantal Csajka, Pharmacienne, cheffe d'unité de recherche, Service de Biomédecine, Pharmacologie clinique, CHUV

Signature :

Dr. Laurent Decosterd, Chef de section de recherche, PD-MER, Service de Biomédecine, CHUV

Signature :

Nom et signature du chef de Service dont relèvent les patients prévus dans l'étude :

Prof. Philippe Eckert, Chef de Service, Service de Médecine intensive adulte, CHUV

Signature :

Lieu de l'étude :

L'étude sera réalisée au Centre des Brûlés du CHUV à Lausanne (Service de Médecine Intensive Adulte, unité 3).

4. Mise en perspective de l'étude

4.1. Etat des connaissances

4.1.1. Epidémiologie de la brûlure

La brûlure est une entité traumatique fréquente puisqu'elle affecte environ 70'000 personnes par année en Suisse. Parmi ces patients, environ 12'000 sollicitent une consultation médicale. Sous l'effet des mesures préventives, en particulier sur les lieux de travail, le nombre de brûlures a nettement régressé au cours des dernières décennies dans les pays développés ; par contre, le nombre de cas reste très élevé dans les pays du tiers monde où les accidents domestiques constituent la cause la plus fréquente.

Les brûlures bagatelles sont de loin les plus fréquentes: soignées en ambulatoire, elles ne requièrent pas de mesure spécialisées particulières. Par contre, environ 1'000 patients avec des brûlures plus étendues nécessitent une hospitalisation chaque année en Suisse.

Environ 200 patients gravement brûlés sont réanimés en unité spécialisée. Deux centres de référence existent pour la réanimation des patients brûlés en Suisse. Le premier est situé à

l'hôpital Universitaire de Zürich (4 lits adultes et 1 lit pédiatrique) et le second à Lausanne au CHUV (4 lits adultes et 1 lit pédiatrique).

4.1.2. Traitement de la brûlure

La prise en charge de ces patients est très spécialisée et leur traitement prolongé : les patients séjournent en moyenne en unité spécialisée 1 à 1,5 jours par pourcentage de surface corporelle brûlée.

On peut définir 4 grandes phases de traitement:

1. **Une phase initiale d'évaluation et de réanimation** qui dure 24 à 72 heures et vise à maintenir/rétablir l'homéostasie des organes et systèmes. Les techniques de réanimation se sont affinées et visent maintenant à éviter aussi bien les effets de la sur-réanimation que ceux, dévastateurs, de la sous-réanimation.
2. **Une phase de stabilisation cardio-respiratoire** pendant laquelle les chirurgiens débrident et ferment provisoirement les plaies à l'aide de pansements conventionnels et biologiques complexes lors d'interventions sériees sous anesthésie-sédation. Cette phase dure 10 à 21 jours, et requiert des hydrothérapies (douches) et des pansements répétés.
3. **Une phase de stabilisation** pendant laquelle le patient bénéficie toujours d'une réanimation intensive et pendant laquelle les chirurgiens procèdent à la fermeture définitive des plaies par des greffes cutanées permanentes. Elle s'étend de la 2^{ème} à la 8-10^{ème} semaine (parfois plus longtemps pour les très grands brûlés).
Il faut assurer une nutrition artificielle prolongée et de la physiothérapie intensive dans un cadre de soins intensifs lourds. Le risque de complication infectieuse est très élevé en raison de la perte de la barrière cutanée et de la dépression du système immunitaire.
4. **La phase de réhabilitation, de reconstruction et de réintégration** qui commence le 1^{er} jour de l'hospitalisation et qui peut durer 2 à 3 ans.

4.1.3. Le risque infectieux

Les patients brûlés sont à haut risque de complications infectieuses. Grâce au progrès de la réanimation, ils ne meurent plus, à l'heure actuelle, du choc initial induit par la brûlure mais souffrent essentiellement d'infections multiples survenant au cours du séjour et qui sont finalement les principales causes de morbidité et de mortalité. Ceci se traduit, par exemple, par des prises de greffes compromises, une plus longue durée de séjour, des douleurs chroniques importantes, un retard dans la rééducation et des atteintes esthétiques majeures. La brûlure cutanée détruit à la fois la barrière passive isolant le compartiment intérieur des agressions externes et offre aux micro-organismes un environnement nutritionnel favorable à leur croissance tout en induisant une immunosuppression majeure: aussi longtemps que la plaie n'est pas cicatrisée, il persiste un risque infectieux important.

A cela s'ajoutent les faits :

- qu'une surface brûlée importante ne peut être réparée que par étapes prolongeant du même coup le risque infectieux ;
- que les accès vasculaires nécessaires à la réanimation sont généralement compromis, puisque fréquemment situés en territoire lésé, brûlé ou surinfecté ;
- que les infections sont fréquemment récidivantes, souvent chroniques et surviennent fréquemment en association avec d'autres défaillance d'organes (rein, cœur, foie, etc.) ;
- et enfin que les séjours prolongés en réanimation en lien avec les multiples interventions chirurgicales nécessaires augmentent considérablement le risque d'infections nosocomiales dues à des germes multi-résistants, pour lesquels seul un nombre limité d'antibiotiques est à disposition.

Le diagnostic d'infection dans un contexte aussi pro-inflammatoire que celui du grand brûlé est difficile. Les critères utilisés pour définir une infection chez les patients brûlés bien que basés sur ceux validés pour les patients des soins intensifs, ont été modifiés pour tenir compte des particularités propres à ces patients [1].

4.1.4. Spécificité du traitement anti-infectieux chez le grand brûlé

Une fois diagnostiquée, une infection sévère doit être traitée au plus vite. La notion de « Time to adequate antibiotic therapy » largement reconnue dans le contexte de sepsis sévères et de chocs septiques en général [2], est également vraie pour les brûlés (Ravat F. et al. [1]). Un retard dans la prise en charge adéquate induisant une augmentation de la mortalité. Dans ce

contexte, non seulement le choix des molécules anti-infectieuses est crucial, mais aussi leurs posologies, tant il est vrai qu'une molécule sous-dosée ne sera pas efficace.

Pratiquement, dans l'attente de résultats microbiologiques précis (identification du germe, antibiogramme, concentration minimal inhibitrice), une antibiothérapie empirique à large spectre est souvent administrée afin de garantir une efficacité maximale, dont le choix est guidé par les caractéristiques du patient, la durée de l'hospitalisation, les caractéristiques écologiques et épidémiologiques de l'unité, pour ne citer que les principales. [1]

S'il existe beaucoup de recommandations concernant le choix de la molécule, peu de considérations émergent de la littérature concernant la posologie de celle-ci, en particulier chez le patient brûlé [3-5].

A ce manque de recommandation s'ajoute une complexité supplémentaire : les patients brûlés présentent en effet des variations extrêmes des paramètres pharmacocinétiques (PK), qui de surcroît varient fortement en fonction des différentes phases de la réanimation. Au cours de la phase hyper-aiguë, le choc induit par la brûlure altère les fonctions rénales et hépatiques et ces altérations peuvent subsister longtemps. De manière générale, les clairances des médicaments sont alors augmentées et les demi-vies des antibiotiques réduites, particulièrement à cause de l'augmentation du volume de distribution (V_D) [6]. En conséquence, dans cette population particulière, il n'est pas rare d'observer des concentrations médicamenteuses sériques et/ou tissulaires abaissées à l'origine d'échecs thérapeutiques et/ou d'émergence de souches bactériennes résistantes [1]. Un suivi thérapeutique pourrait dans ces situations particulières, améliorer et faciliter la prescription.

4.1.5. Suivi thérapeutique des médicaments

4.1.5.1. Chez le patient non-brûlé

Dans une population générale de patients critiques, le suivi thérapeutique des médicaments permet d'améliorer l'efficacité du traitement et la sécurité des patients [7].

Plusieurs études de monitoring de la concentration des anti-infectieux dans différentes populations ont été conduites au CHUV. Par exemple, l'étude de Chapuis et al. [8] s'est intéressée aux effets indésirables de la céfépime et à ses paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) chez les patients traités pour des pneumonies nosocomiales dans le Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) du CHUV. Les concentrations plasmatiques ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC : High Pressure Liquid Chromatography) et des grandes variations interindividuelles ont été observées. 2 patients (10%) avec insuffisance rénale ($Cl_{CR} <$

30ml/min) ont présenté des concentrations plasmatiques trop élevées de céfépime malgré des adaptations de doses. Ces 2 patients ont manifesté des symptômes compatibles avec une forme d'épilepsie non convulsive (confusion et tremblements musculaires). Cette étude a permis de confirmer les risques suspectés d'effets indésirables cachés et de paramètres PK/PD inappropriés pour le traitement des pathogènes qui nécessitent des CMI à la limite supérieure chez les patients des Soins Intensifs (SI). Il a toutefois été mis en évidence qu'une posologie de 2g/12h était sûre et efficace chez les patients avec une clairance ≥ 50 ml/min qui sont infectés par des pathogènes avec des CMI ≤ 4 mg/l pour la céfépime [8]. Un suivi thérapeutique des médicaments (TDM : Therapeutic Drug Monitoring) devrait donc être envisagé chez les patients avec débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué ou avec pathogènes nécessitant des CMI élevées.

Une autre étude rétrospective réalisée au CHUV a, quant à elle, évalué l'association entre les concentrations plasmatiques d'imipenem et la réponse au traitement chez 29 patients neutropéniques fébriles avec fièvre persistante (≥ 3 jours) [9]. Les patients neutropéniques fébriles, comme les patients brûlés, sont sujets à des variations dans la pharmacocinétique des bêtalactamines (augmentation du V_D et/ou de la clairance rénale fréquemment rapportée). Ainsi, Lamoth F. et al. [9] ont observé des concentrations plasmatiques d'imipenem insuffisantes dans une forte proportion de patients neutropéniques fébriles atteints de fièvres persistantes traités par la dose journalière recommandée (2g). Comme le TDM est une méthode non-invasive relativement peu coûteuse, les auteurs suggèrent son utilisation en complément aux mesures cliniques, microbiologiques et radiologiques durant la fenêtre des 3-5 jours qui suivent le commencement des fièvres neutropéniques persistantes, l'adaptation individuelle des doses pouvant non seulement permettre d'éviter des investigations inutiles et coûteuses, mais aussi des modifications empiriques de la thérapie. Lamoth et al. [10] ont par la suite pu mettre en évidence, par des dosages plasmatiques (HPLC), que la dose recommandée d'imipenem de 2g/jour était insuffisante pour couvrir les pathogènes les plus fréquemment retrouvés chez cette population de patients neutropéniques fébriles et que des administrations intermittentes à des doses plus élevées (500mg/4h ou 750mg sur 2h/6h) pourraient donc permettre d'optimiser l'exposition à l'imipenem chez ce type de patients. Toutefois, ces mêmes auteurs [11] ont rapporté un cas d'encéphalopathie toxique survenu dans notre institution suite à des concentrations sériques élevées d'imipenem. Les auteurs concluent que la marge thérapeutique étroite de l'imipenem nécessite de recourir à une adaptation posologique minutieuse chez les patients avec une insuffisance rénale, même modérée.

Au sujet de la céfépime, qui est utilisée à hautes doses pour le traitement des patients avec neutropénie fébrile, Lamoth et al. [12] ont mis en évidence une toxicité neurologique chez 20%

des patients traités par une dose médiane de 13.2g par jour (pour une filtration glomérulaire de 100ml/min).

D'autres centres ont également confirmé l'impact d'une adaptation posologique par suivi thérapeutique sur le devenir clinique. Chez une population de patients des SI, il a pu être montré que des ajustements posologiques étaient nécessaires chez 74.2% des patients traités par bêta-lactamines [13]. Troke et al. [14] ont pu mettre en évidence que les patients présentant des concentrations plasmatiques moyennes (C_{avg}) rapportées à des valeurs de CMI plus élevées avaient significativement plus de chance de répondre à un traitement de voriconazole que les autres patients.

Toujours au sujet du voriconazole, Pascual et al. [15] ont développé une nouvelle méthode pour son dosage par HPLC chez les patients atteints de mycoses invasives. En changeant les conditions expérimentales (phases mobile et taille de colonne) ils ont pu ôter les interférences rencontrées jusqu'alors et mettre en évidence que les variations interindividuelles pouvaient être guidées à l'aide de suivi thérapeutique du voriconazole.

Une autre étude de Pascual et al. [16] a ensuite eu pour but de confirmer l'utilité des dosages plasmatiques des traitements par voriconazole avec individualisation de dose. Grâce à cette étude les auteurs ont été en mesure de dire que le suivi thérapeutique du voriconazole permet d'améliorer l'efficacité et la sécurité des thérapies chez les patients gravement malades avec mycoses invasives.

Conscients que des taux inadéquats d'anti-infectieux peuvent engendrer des échecs thérapeutiques, Andes et al. [17] ont, quant à eux, implémentés des recommandations de prescription pour le suivi des concentrations plasmatiques de flucytosine, itraconazole, posaconazole et voriconazole.

Finalement, Pascual et al. [18] ont réalisé une analyse pharmacocinétique de population chez les patients recevant du voriconazole pour traiter des infections fongiques invasives. Leur étude a mis en évidence une variabilité très importante de ce médicament et une biodisponibilité orale du voriconazole plus basse (60%) que celle préalablement observée (80-95%). Ils ont également pu identifier un intervalle thérapeutique de référence de 1.5 à 4.5 mg/l associée à une efficacité optimale tout en limitant la toxicité de ce médicament sur le système nerveux central. Les données de cette étude soutiennent un suivi thérapeutique de cet antifongique afin d'identifier au début du traitement les expositions sub-thérapeutiques à cet antifongique permettant d'optimiser de manière individuelle l'efficacité et la sécurité de ce médicament.

4.1.5.2. Chez le patient brûlé

Il existe très peu de littérature sur le suivi thérapeutique des anti-infectieux chez les patients brûlés (n = 9 selon une revue de la littérature réalisée en octobre 2012 (Mesh = *Drug monitoring, Anti-infective agents, Burns*) dont 7 articles peuvent être retenus selon nos critères de recherche (*patients adultes et traitements des infections*). Parmi ces études, une seule a évalué l'utilité du suivi des taux plasmatiques des bêtalactamines chez les patients brûlés [19]. Cette dernière a pu mettre en évidence que le TDM constituait un outil valable dans un environnement d'unité de soins (Centre pour patients brûlés). Sur 50 patients inclus sur une période d'un an, 60% n'ont pas atteint les concentrations considérées comme concentrations thérapeutiques minimales (CMI : concentrations minimales inhibitrices).

Les autres études retenues avaient surtout pour but :

- de développer des méthodes analytiques de dosage des anti-infectieux [20, 21]
- d'évaluer la pharmacocinétique de certains anti-infectieux chez les patients brûlés [22]
- d'annoncer (case report) des concentrations plasmatiques inadéquates de vancomycine [23]
- de déterminer l'intérêt de certains anti-infectieux (trimethoprim-sulfamethoxazole) en prophylaxie chez les patients brûlés [24]
- d'étudier l'impact d'une dose de charge de vancomycine en vue d'atteindre des taux thérapeutiques [25]

Les études qui ont développé des méthodes analytiques de mesure des concentrations plasmatiques (n=2) ont utilisé la chromatographie liquide à haute performance et se sont concentrées soit sur une seule molécule (fluconazole, [20]), soit sur plusieurs molécules (détermination simultanée de la céfépime, de la vancomycine et de l'imipenem [21]). Le but de ces études était non seulement de développer des méthodes analytiques mais aussi de permettre leur utilisation pour des études de pharmacocinétiques ultérieures.

4.1.6. Etude rétrospective réalisée au Centre des brûlés du CHUV

Afin de délimiter les contours de cette étude clinique, nous avons dans un premier temps conduit une étude rétrospective, couvrant les années 2001 à 2011. Cette étude a permis de mettre en évidence que pas moins de 36 molécules anti-infectieuses à visées thérapeutiques différentes ont été utilisées au Centre des Brûlés du CHUV au cours de cette période (Henry et al, Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés dans un centre suisse de référence, Congrès SSMI nov. 2012 et SRLF janv. 2013). Ces résultats ont permis

d'identifier les molécules les plus utilisées (nombre de cures) et d'évaluer l'évolution de la prescription des agents anti-infectieux au cours de ces 11 dernières années (doses cumulées en grammes et doses journalières).

Le nombre total de jours de traitements anti-infectieux sur la période étudiée a été de 6'135 pour 7'399 journées d'hospitalisation et il a été observé que la durée moyenne des traitements a augmenté au cours des ans. Le pourcentage de patients brûlés traités par un anti-infectieux a également augmenté, passant de 46% (2001) à 77% (2011). Il a également été mis en évidence que :

- Les molécules avec le plus grand nombre de cures sont: amoxicilline/acide clavulanique, pipéracilline/tazobactam, vancomycine, imipenem/cilastine et meropenem
- Les anti-infectieux dont les doses cumulées [g] ont fortement augmenté sont : amoxicilline/acide clavulanique, caspofungine, ceftazidime, meropenem, pipéracilline/tazobactam et vancomycine
- Les doses cumulées d'amikacine, de ciprofloxacine, de flucloxacilline, d'imipenem/cilastine et de métronidazole ont en revanche diminué durant la période de 2001 à 2011

Suite à ces résultats, nous avons souhaité réaliser une étude prospective afin d'évaluer l'impact du TDM chez la population brûlée qui est à risque de sous-dosages et de surdosages car les taux de médicaments sont souvent imprédictibles compte tenu de leur grande variabilité pharmacocinétique.

4.2. Hypothèse

Les patients brûlés sont traités par des doses d'anti-infectieux souvent inadaptées et pourraient bénéficier d'un suivi thérapeutique des médicaments de manière systématique afin de garantir des concentrations plasmatiques adéquates.

4.3. But de l'étude

Analyser prospectivement l'impact de l'utilisation systématique du TDM sur la prescription des anti-infectieux chez les brûlés afin d'améliorer la prise en charge de la pharmacothérapie chez cette population spécifique.

4.4. Outcomes et perspectives

4.4.1. Outcome primaire

Temps nécessaire pour atteindre des concentrations plasmatiques d'anti-infectieux dans la cible et nombres de concentrations (cf. **Annexe 1** pour les intervalles de référence utilisés).

4.4.2. Outcomes secondaires

- a) Taux d'échecs et de résolution des épisodes infectieux sur la base des données cliniques recueillies
- b) Consommation d'anti-infectieux (en termes de nombre de cures et de doses cumulées [g] notamment)
- c) Développement de résistances aux antibiotiques pendant le traitement et en cours d'étude
- d) Durée des séjours en fonction du TBSA (Total Body Surface Area)
- e) Caractérisation du profil pharmacocinétique de certains antibiotiques plus largement utilisés afin de quantifier la variabilité et d'identifier des sources de variabilité
- f) Analyse concentration-efficacité/toxicité visant à élaborer des cibles thérapeutiques de référence
- g) Toxicité de l'antibiothérapie

4.4.3 Perspectives

Rédaction et implémentation de recommandations de prescription et de monitoring par TDM de l'antibiothérapie chez des patients brûlés.

4.5. Critères de jugement

Les résultats des dosages plasmatiques seront interprétés en fonction des valeurs de référence (documents CHUV «TDM : Le Suivi thérapeutique des médicaments » (v. 2.9) et « TDM des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines et des antifongiques : données de base pour l'interprétation» (document interne ; v. 1.1)), de la CMI des germes impliqués et les posologies adaptées en conséquence (par règle de 3 : en fonction du taux mesuré et du taux

visé permettant de définir la nouvelle dose à administrer) par l'équipe des SI en collaboration avec un pharmacologue clinique et un infectiologue, si nécessaire.

4.6. Justification

Il existe très peu de littérature sur le TDM des anti-infectieux chez les patients des SI et encore moins chez la population brûlée. De ce fait, il n'y a actuellement pas de recommandations quant à l'adaptation des posologies des anti-infectieux chez les patients brûlés admis au CB du CHUV.

Par ailleurs, bien que le suivi thérapeutique des médicaments soit disponible pour de nombreux anti-infectieux, il n'est pas employé de manière systématique au CB. La population brûlée est une population connue pour des variations pharmacocinétiques conséquentes. Il est important d'exploiter les moyens à disposition pour permettre une optimisation de l'efficacité et une prévention de la toxicité de l'antibiothérapie visant à réduire la morbidité et, éventuellement, la mortalité infectieuse.

Un intérêt économique pourrait également être montré par cette étude, des dosages dans la cible permettant notamment de diminuer les effets indésirables et les durées d'hospitalisations par diminution du nombre d'échecs thérapeutiques.

5. Plan général

Il s'agit d'une étude clinique prospective, randomisée, mono-centrique qui enrôlera les patients admis pour brûlures au CB du CHUV recevant des anti-infectieux systémiques à visée thérapeutique. La durée totale de l'étude est prévue sur 3 ans afin de garantir un nombre suffisant de sujets, le CB accueillant 33 patients brûlés par année en moyenne [min = 23 ; max = 41 sur la période d'étude 2001-2011]. Il est donc attendu qu'une centaine de patients puissent être inclus dans l'étude.

Sur la base de l'expérience acquise depuis de nombreuses années dans la pratique du TDM des agents anti-infectieux et de quelques articles évaluant l'impact des ajustements a priori des antibiotiques sur l'atteinte des cibles thérapeutiques [8, 26], nous partons de l'hypothèse que 50% des patients auront des concentrations de médicaments dans la cible thérapeutique sans intervention de TDM et assumons que 80% seront dans la cible avec le TDM. Sur cette base, notre collectif de 100 patients (50 cas et 50 contrôles) permettra d'atteindre une puissance d'étude de 91% (one-sided test) avec un seuil de significativité de $p=0.05$.

Deux bras d'étude seront constitués (cf. **Figure 1**) :

- **Bras 1** : patients avec TDM systématique et adaptations posologiques en conséquence
- **Bras 2** : patients avec TDM systématique (pour des raisons méthodologiques) mais non transmission des résultats et prise en charge usuelle

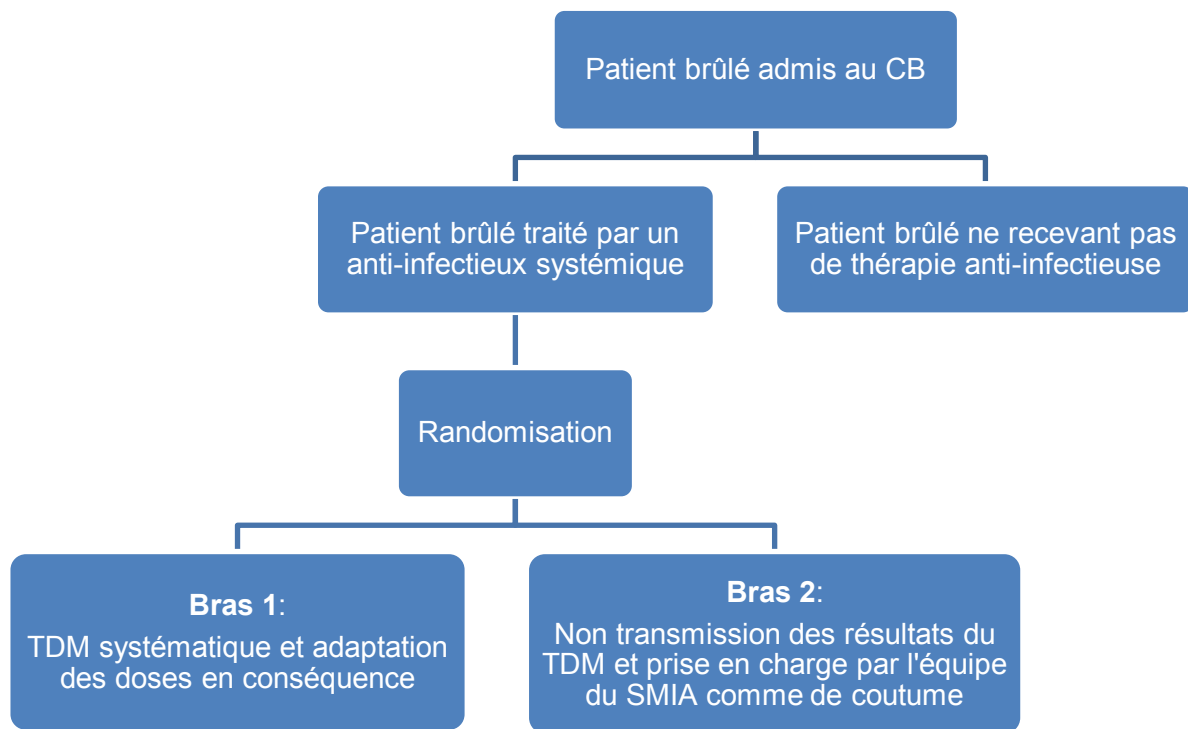


Figure 1 : Design de l'étude

La randomisation se fera par tirage au sort (génération de nombres au hasard) et l'attribution de l'intervention se fera à l'aide de listes de randomisation. Pour ce faire, 4 listes de randomisation seront préétablies en fonction des principales catégories de TBSA : <20%, 20-40%, 40-60%, >60%. Pour chaque patient inclus dans l'étude, la surface corporelle brûlée sera prise en considération (après évaluation par le chirurgien plasticien dans le cadre de la procédure habituelle), et le patient se verra attribuer un numéro de randomisation dans sa catégorie de TBSA qui le fera soit appartenir au groupe « avec TDM » soit au groupe « sans TDM ». Un équilibrage par 4 est prévu afin de garantir l'homogénéité des 2 bras d'étude.

6. Sélection des sujets

Tous les patients brûlés adolescents (≥ 14 ans) et adultes admis au CB du CHUV durant la période d'étude recevant un anti-infectieux systémique pour lequel un TDM est disponible au CHUV seront inclus.

Cette étude présente comme critères d'exclusion, les patient(e)s :

1. Ne recevant pas de thérapie anti-infectieuse systémique
2. Avec des durées de séjours hospitaliers < 72 h
3. Refusant de donner leur consentement écrit (ou pour lesquels le représentant thérapeutique refuse) ou incapables de discernement et en l'absence de représentant légal
4. Enfants < 14 ans

L'étude sera présentée aux patients ou, aux proches le cas échéant, par le Dr. Yok Ai Que (investigateur responsable), le Dr. Philippe Eggimann ou Mme Anne Henry (investigateur principal) au début de l'hospitalisation de tout sujet d'étude qui présentera les critères précités. Un délai de réflexion suffisant sera accordé aux patients pour qu'ils puissent se prononcer sur leur consentement.

7. Déroulement de l'étude et investigations prévues

L'étude se déroulera au Centre des Brûlés du CHUV (unité 3 du SMIA). Les patients brûlés inclus dans l'étude seront pris en charge comme de coutume par l'équipe médicale du SMIA. Les prélèvements sanguins seront effectués en utilisant les voies vasculaires déjà en place et, dans la mesure du possible, en utilisant une voie d'accès différente de celle ayant servi à la perfusion du médicament à doser. Dans le cas contraire, un rinçage minutieux aura été réalisé afin d'ôter tout résidu de la dernière perfusion.

Des prélèvements inférieurs à 2.7 ml (volume d'un tube Monovette citrate) de sang seront réalisés (soit ~ 1.3 ml de plasma) et la fréquence des prises de sang ne sera pas augmentée, les patients brûlés ayant déjà partiellement des dosages d'anti-infectieux et des prises de sang sur une base biquotidienne. Par contre, les jours de dosage, des prélèvements supplémentaires seront réalisés (cf. exemple ci-dessous) et, afin d'assurer une bonne traçabilité de l'échantillon, des tubes séparés (avec pour chacun une feuille spécifique de demande d'analyse) seront prévus.

Ces tubes seront anonymisés et désignés par une étiquette spécifique à l'étude permettant leur traçage par le Laboratoire dans le cadre de l'étude. Ces derniers seront acheminés sans délai par poste pneumatique à la réception du BH-18 et c'est à cet endroit même que les tubes

seront centrifugés et congelés 24h/24. Le Laboratoire de Pharmacologie clinique procédera ensuite aux dosages des anti-infectieux les matinées des jours ouvrables.

Les données cliniques seront extraites du système d'information clinique utilisé pour traiter les patients. Les épisodes infectieux seront répertoriés et analysés selon les critères utilisés dans la phase rétrospective.

Sur les 36 molécules relevées durant la phase rétrospective, 27 sont dosables par le Laboratoire de Pharmacologie clinique et 4 autres par le Laboratoire de Chimie clinique. Comme les aminoglycosides (amikacine, gentamicine et tobramycine) et la vancomycine sont déjà dosés de manière systématique au CB, les taux habituels seront utilisés pour décrire la pharmacocinétique des patients brûlés mais ne feront pas l'objet d'une randomisation. L'étude portera donc sur 27 agents anti-infectieux mis en évidence par notre étude rétrospective ainsi que sur tout autre agent anti-infectieux prescrit qui se présenterait comme dosable ou nouvellement dosable durant la période de l'étude.

La prise en charge du patient dans le cadre de cette étude restera conforme aux bonnes pratiques cliniques et aux attitudes actuellement en vigueur. Les critères d'indication à l'instauration d'une thérapie par agent anti-infectieux seront les critères diagnostics d'infection habituels selon les recommandations des sociétés savantes américaines et françaises [1, 27, 28]. Il n'y aura pas d'influence des investigateurs sur la prescription des antibiotiques (choix, durée, posologie).

L'antibiothérapie sera arrêtée selon les recommandations de L'ABA (American Burn Association) et de la SFETB (Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures). Les médecins en charge du patient seront juges de cette évaluation avec, possibilité, si nécessaire, de demander un avis spécialisé.

Pour une cure d'antibiotique de 10 jours, par exemple, les dosages plasmatiques seront réalisés à **J2** (T>48h pour atteindre l'état d'équilibre), **J4, J6 et J8**.

A ces jours de dosage :

- 4 tubes (10.8ml de sang) seront prélevés à la fin de l'intervalle de dosage : **taux résiduels**
- 4 tubes (10.8ml de sang) seront prélevés de façon aléatoire : **taux « random »** (entre J6 et J8) (2 tubes avec les prises de sang du matin et 2 tubes avec les gazométries de l'après-midi)

- 5 tubes (13.5 ml de sang) seront prélevés chez 10 patients/anti-infectieux sur un intervalle de dosage à T_0 , T_{1h} , T_{2h} , T_{5h} et T_{12h} , adaptable en fonction de la $T_{1/2}$ de l'anti-infectieux

Une fréquence de base trihebdomadaire est fixée pour les dosages, les patients admis pour brûlures au Centre des brûlés ayant eu des séjours de 21 jours en moyenne [min = 1; max = 385] durant les années 2001 à 2011. Toutefois, la fréquence ultérieure des dosages sera définie en fonction des caractéristiques propres de chaque molécule et patient. En effet, le temps nécessaire à l'atteinte de l'état d'équilibre (C_{ss} pour concentration au steady state) varie d'une molécule à une autre car ce dernier est directement proportionnel à la demi-vie de la molécule ($T_{1/2}$). Ainsi la fréquence des dosages sera dictée par le $T_{1/2}$ de l'agent anti-infectieux en comptant 4-5x $T_{1/2}$ pour atteindre la concentration à l'état d'équilibre.

Les schémas de prélèvement sanguins pour les dosages seront prédéfinis pour chaque patient. Ces schémas seront rendus disponibles dans Metavision® pour que les infirmières sachent à quel moment effectuer les différents prélèvements.

Les conditions d'analyses seront similaires et les patients brûlés de chaque bras seront placés dans des conditions standards identiques.

Les CMI des germes identifiés seront demandées systématiquement (après 48h) à l'équipe de Microbiologie pour permettre l'adaptation des posologies d'anti-infectieux et l'étude du développement des résistances aux antibiotiques en cours d'étude. Toutes ces valeurs seront rentrées dans une base excel ad hoc constituée à cet effet.

8. Surveillance médicale

La présence de l'équipe médicale au Centre des brûlés et les soins prodigués aux patients brûlés seront inchangés.

En ce qui concerne les patients décédés en cours d'étude, les données de ceux ayant eu un nombre de dosages suffisants seront conservées et les patients considérés comme des sujets d'étude.

9. Rôle du personnel infirmier

La réalisation de ce protocole nécessite la collaboration du personnel infirmier pour les prises de sang (prise en charge standard).

10. Médicaments

La prise en charge médicamenteuse sera inchangée durant l'étude si ce n'est pour le choix de la dose d'anti-infectieux qui sera adaptée par suivi thérapeutique des médicaments (pour le bras avec TDM). Pour ce faire, les CMI des germes seront demandées de manière systématique et les intervalles de références utilisés seront ceux contenus dans la table préalablement constituée à cet effet (cf. **Annexe 1**).

11. Evaluation des risques

La prise en charge des patients brûlés étant inchangée si ce n'est pour le nombre de prises de sang réalisé (prélèvement de 35.1ml de sang en tout pour une cure d'antibiotique de 10 jours), aucun risque supplémentaire n'est généré par la réalisation de cette étude.

Quant à la durée d'hospitalisation du patient, elle ne sera pas prolongée du fait de l'étude. Elle pourrait par contre être raccourcie, des études ayant pu démontrer que des taux sanguins d'anti-infectieux à activité temps-dépendante constamment dans la norme donnaient lieu à des outcomes cliniques favorables.

Si un « rescue TDM » devait être envisagé dans le bras contrôle (sans adaptation de dose), celui-ci serait alors à envisager après discussion commune d'un panel de médecins (constitué d'un minimum de 2 médecins dont un qui n'est pas en charge du patient). Ceci signifie que le patient pourrait alors bénéficier de dosages plasmatiques tout en restant inclus dans l'étude).

12. Couverture d'assurance (RC)

Cette étude ayant pour but une amélioration de la prise en charge actuelle des patients brûlés, elle n'engendre pas de risque supplémentaire pour les patients. Toutefois, comme les investigateurs sont affiliés au CHUV, ce dernier étant au bénéfice d'une auto-assurance (Fonds en RC professionnelle du CHUV et de l'Etat de Vaud) s'engage à réparer tout dommage éventuel dans le cadre de cette étude.

13. Traitement des données personnelles et des échantillons biologiques

Les données des patients seront anonymisées, permettant ainsi de garantir que ceux qui participeront à cette étude ne s'exposeront pas à la dissémination de données touchant à leur sphère privée. Un numéro d'inclusion dans l'étude sera utilisé pour discriminer les patients et les données récoltées seront consignées dans une base ad hoc dont l'accès sera strictement limité aux investigateurs sus-mentionnés. La clef de correspondance sera conservée de manière séparée. La durée de conservation des données personnelles sera de 10 ans.

Les échantillons de sang collectés au cours de l'étude porteront uniquement le numéro d'inclusion des patients et ne seront pas acheminés vers d'autres laboratoires, les dosages se faisant directement au sein du CHUV. Suite aux analyses, les échantillons seront conservés pour une durée de 10 ans au congélateur puis éliminés comme il se doit.

En ce qui concerne les échantillons des patients qui se retireraient en cours d'étude,
Les données collectées déjà analysées seront anonymisées et conservées et aucun prélèvement supplémentaire ne sera récolté ni aucune donnée analysée.

14. Plan de financement et rétribution

L'étude n'entraînera aucun coût supplémentaire à la charge du patient ou de l'institution. Les médecins et pharmaciens investigateurs et responsables ne déclarent pas de conflit d'intérêt dans le cadre de cette étude.

Les patients ne seront pas rémunérés dans le cadre de cette étude.

15. Annexes

15.1. Anti-infectieux dosables par les Laboratoires de Pharmacologie (PCL) et de Chimie Clinique (CC) et valeurs cibles référencées

Molécules*	Posologies i.v. recommandées ¹ (fonction rénale normale)	Méthodes analytiques	Laboratoires	Taux résiduels minimaux		Taux résiduels max ou cibles	Taux au pic	Références (autres que institutionnelles)
				Sepsis	Sepsis sévère choc septique			
amikacine	15mg/kg/24h	FPIA	CC	/	/	≤5mg/l ² <1.5mg/l ³	18-25mg/l ² 35-55mg/l ³	/
caspofungine	70mg 1ère dose puis 50mg/24h	LC-MS/MS	PCL	> CMI, si documentée Si CMI inconnue: 1mg/l		max 5mg/l ⁴	/	Pfaller et al. Diekema et al. ⁵
céfépime	2000mg/12h 2000mg/8h	LC-MS/MS	PCL	> CMI si documentée sinon: 2mg/l	> CMI si documentée sinon: 4 mg/l	max 15mg/l	/	EUCAST ⁷
fluconazole	400mg/24h	LC-MS/MS	PCL	> CMI, si documentée Si CMI inconnue: 8mg/l		max 25mg/l ⁸	/	EUCAST ⁴ Summers et al. ⁴ Goodwin et al. ⁴
gentamicine	3-5mg/kg/24h	FPIA	CC	/	/	≤1(-2)mg/l ² < 0.5mg/l ^{3,9}	6-8mg/l ² 20-25mg/l ^{3,9}	/
imipenem / cilastine	500mg/6h 750mg/6h 1000mg/6h	LC-MS/MS	PCL	> CMI si documentée sinon: 1 mg/l	> CMI si documentée sinon: 2 mg/l	max 8mg/l ⁸	/	EUCAST ⁷
meropenem	1000mg/8h 2000mg/8h	LC-MS/MS	PCL	> CMI si documentée sinon: 1 mg/l	> CMI si documentée sinon: 2 mg/l	max 8mg/l ⁸	/	EUCAS ⁷
posaconazole	400mg/12h ¹⁰	LC-MS/MS	PCL	> CMI, si documentée Si CMI inconnue: 1mg/l		inconnu	/	Walsh TJ et al. ¹¹
piperacilline / tazobactam	4500mg/8h 4500mg/6h	LC-MS/MS	PCL	> CMI si documentée sinon: 1 mg/l ¹²	> CMI si documentée sinon: 2 mg/l ¹²	max 30mg/l ⁸	/	EUCAST ⁷

tobramycine	5-7mg/kg/24h	FPIA	CC	/	/	≤1(-2)mg/l ² < 0.5mg/l ³	6-8mg/l ² 20- 25mg/l ^{3,9}	/
vancomycine	1000mg (15mg/kg)/12h	FPIA	CC	/	/	10-15 mg/l ⁹	< 40mg/l ⁹	/
voriconazole	6mg/kg/12h J1, puis 4mg/kg/12h	LC-MS/MS	PCL	> CMI, si documentée Si CMI inconnue: 1mg/l		max 5mg/l	/	Pascual et al. ¹³

CC: Chimie Clinique, PCL: Pharmacologie Clinique

* Ainsi que tout nouvel agent anti-infectieux non spécifié ici mais pour lequel des taux seraient demandés en cours d'étude

¹ Références: Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte, CHUV, version 2 (octobre 2011)

² Schéma traditionnel (cf. le "Guide des d'antibiothérapie" du CHUV pour l'administration synergique)

³ Si dose journalière unique

⁴ Taux minimum basé sur la CMI de *Candida albicans* (EUCAST). Summers KK, et al.. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(6): 753-64 et Goodwin ML, et al. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1): 17-25.

⁵ Valeurs minimales établies sur la base des CMI de 99% des souches de *Candida* et champignons filamenteux (selon Diekema DJ, et al. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(8): 3623-6 et Pfaller MA et al. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 1735-45

⁶ En cours de transfert sur LC-MS/MS

⁷ Valeurs minimales basées sur la CMI₅₀ des germes les plus fréquents selon "EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms", http://www.srga.org/eucastwt/WT_EUCAST.frm.

⁸ Valeurs arbitraires, basées sur l'expérience au sein de notre institution. Pas d'association entre concentrations plasmatiques et effets toxiques documentée dans la littérature

⁹ Ces taux peuvent être dépassés durant quelques temps en cas d'infection sévère, notamment pour les ostéomyélites (y.c. lors d'administration de vancomycine en perf. i.v. continue) ou pour les patients mucoviscidosiques.

¹⁰ Posologie per os uniquement

¹¹ Taux des réponses = 75% pour des taux moyens ≥1.25mg/l. Walsh TJ et al, *Clin Infect Dis* 2007; 44(1): 2-12

¹² Pas encore de valeur disponibles. Empiriquement, l'on vise actuellement les mêmes taux minimaux que ceux de l'imipenem et du meropenem (ou d'avantage en cas d'absence de réponse clinique)

¹³ Valeurs observées au CHUV par Pascual A et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (2):201-11

15.2. Autres anti-infectieux dosables par le Laboratoires de Pharmacologie (PCL)

Molécules	Posologies i.v. recommandées¹ (fonction rénale normale)	Méthodes analytiques
aciclovir	5-10mg/kg/8h	LC-MS/MS
amoxicilline	1000mg/6h 2000mg/4h	LC-MS/MS
amoxicilline / acide clavulanique	1200mg/6h 1200mg/4h 2200mg/6h	LC-MS/MS
anidulafungine	100mg/24h	LC-MS/MS
céfamandole	500mg/8h 1000mg/4-6h 2000mg/4h	Bio-essai ²
ceftazidime	2000mg/8h	LC-MS/MS
ceftriaxone	2000mg/24h 2000mg/12h	LC-MS/MS
ciprofloxacine	400mg/12h 400mg/8h	Bio-essai ²
clindamycine	600mg/8h	Bio-essai ²
colistiméthate	30'000 U/kg/jour	LC-MS/MS
cotrimoxazole	5mg/kg/8h	LC-MS/MS
clarithromycine	500mg/12h	Bio-essai ²
daptomycine	4-6 mg/kg/24h	LC-MS/MS
doxycycline	100mg/12h	Bio-essai ²
ertapenem	1000mg/24h	LC-MS/MS
flucloxacilline	2000mg/6h 2000mg/4h	LC-MS/MS
ganciclovir	5 mg/kg/12h	LC-MS/MS
itraconazole	400mg/12h ³	LC-MS/MS
lévofloxacine	500mg/12h	Bio-essai ²
linézolide	600mg/12h	Bio-essai ²
rifampicine	450-600mg/12h	LC-MS/MS
streptomycine	15mg/kg/24h	Bio-essai ²
tigecycline	100mg puis 50mg/12h	Bio-essai ²
valacyclovir	500mg/12h ¹⁰ 1000mg/8h ³	LC-MS/MS
valganciclovir	900mg/12h puis 900mg/24h ³	LC-MS/MS

* Pour ces agents anti-infectieux, l'interprétation des taux se fait de manière très individualisée par des consultants de Pharmacologie et des Maladies Infectieuses

¹ Références : Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte, CHUV, version 2 (octobre 2011), Compendium Suisse des Médicaments, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012, 42nd Ed.

² En cours de transfert sur LC-MS/MS.

³ Posologie per os uniquement.

- 15.3. Abstract (congrès SSML, nov. 2012 Bâle) et communication orale (congrès SRLF, janv. 2013 Paris)

Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients hospitalisés pour brûlures dans un Centre suisse de référence

A Henry (1); P Eggimann (2); MM Berger (2); A Pannatier (1); YA Que (2); P Voirol (1);

(1) Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Chuv), Lausanne, Suisse; (2) Service de Médecine Intensive Adulte et Brûlés, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Chuv), Lausanne, Suisse.

Introduction

Les anti-infectieux occupent une place essentielle dans le traitement des patients brûlés, ces derniers présentant de multiples facteurs les prédisposant aux infections sévères. Dans ce contexte, l'utilisation de ces traitements doit être rigoureusement contrôlée afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques tout en minimisant le risque de développement et de dissémination de résistances. L'objectif du présent travail était d'évaluer l'évolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés hospitalisés au Centre des Brûlés de notre hôpital.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients brûlés admis au Centre des Brûlés de 2001 à 2011 recevant des anti-infectieux systémiques au cours de leur séjour. Les données des traitements anti-infectieux ont été extraites du dossier patient informatisé (Metavision), par année et par patient. Les outcomes analysés étaient : nombre de jours de traitement, nombre de cures reçues et dose administrée cumulée [grammes]. Les évolutions importantes des anti-infectieux utilisés à des fins thérapeutiques ont été analysées plus en détail (résultats totaux, par nombre de patients brûlés par année et par nombre de patients traités par année).

Résultats

Sur la période étudiée, le Centre des Brûlés a accueilli 366 patients dont 230 ont pu être inclus dans l'étude. En tout, 36 agents anti-infectieux ont été recensés. Le nombre total de jours de traitements anti-infectieux a été de 6'135 pour 7'399 journées d'hospitalisation. La durée moyenne des traitements a augmenté au cours des ans (de 0.6 à 1.4 jours de traitement rapportés aux jours d'hospitalisation totaux). Les molécules avec le plus grand nombre de cures sont l'amoxicilline - acide clavulanique, la pipéracilline - tazobactam, la vancomycine, l'imipenem - cilastine et le meropenem. (**Figure**). Les anti-infectieux dont les doses cumulées ont fortement augmenté au cours des ans sont l'amoxicilline - acide clavulanique, la caspofungine, la ceftazidime, le meropenem, la pipéracilline - tazobactam et la vancomycine. En revanche, les doses cumulées d'amikacine, de ciprofloxacine, de flucloxacilline, d'imipenem - cilastine et de métronidazole, notamment, ont diminué. Pour ce qui est de l'aciclovir, de l'amoxicilline, du cotrimoxazole, de la gentamicine, de la lévofloxacine et de la rifampicine, par exemple, aucune évolution franche n'a été mise en évidence.

Discussion

Des modifications importantes de l'utilisation des agents anti-infectieux sont observées sur la période concernée. Les raisons de ces modifications méritent d'être investiguées plus en détail. Il pourrait s'agir d'une évolution du profil de résistance des souches isolées, d'un simple changement dans les pratiques locales, ou encore de raisons économiques.

Conclusion

Cette étude a permis de montrer que la durée des traitements anti-infectieux a augmenté durant la période d'étude et que l'utilisation des agents anti-infectieux chez les patients brûlés fluctue au cours du temps. Les molécules les plus souvent utilisées au Centre des brûlés de notre hôpital ont également pu être mises en évidence. Les résistances aux antibiotiques augmentant non seulement au sein de la population générale mais aussi au sein de la population brûlée, une utilisation plus restrictive des antibiotiques pourrait être évaluée sans pour autant priver cette population à haut risque de traitements vitaux. Dans cette optique, un suivi thérapeutique étroit des anti-infectieux pourrait s'avérer judicieux chez ce type de patients.

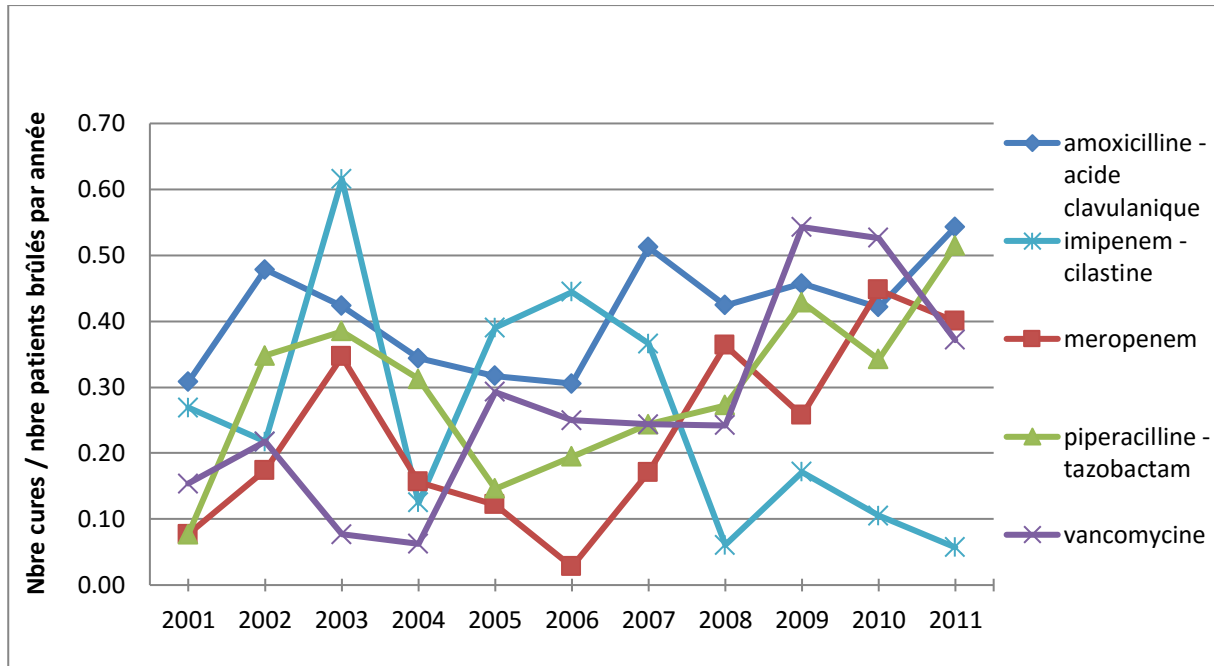


Figure 1 : Top 5 des molécules avec le plus grand nombre de cures et évolution au cours du temps

15.4. Abstract (congrès SRLF, janv. 2013 Paris)

Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Introduction on the Carbapenems Prescription among Severely Burned Patients requiring ICU Admission

A Henry (1); P Eggimann (2); MM Berger (3); A Pannatier (1); L Decosterd (4); O Marchetti (5); P Voirol (1); YA Que (3);

(1) Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire (Chuv), Lausanne, Suisse; (2) Service de Médecine Intensive Adulte et Brûlés, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse; (3) Service de Médecine Intensive Adulte et Brûlés, Centre Hospitalier Universitaire (Chuv), Lausanne, Suisse; (4) Service de Médecine des Laboratoires, Centre Hospitalier Universitaire (Chuv), Lausanne, Suisse; (5) Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire (Chuv), Lausanne, Suisse.

Introduction

Prescription of antibiotics is difficult in severely burned patients. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) could be one way towards antibiotic prescription optimization. Since June 2007, carbapenem TDM are available within 6 hours one day per week and since 2010, 4 days a week at our hospital. We therefore ask whether this introduction impacted carbapenem prescriptions in highly burned patients requiring ICU admission.

Matériels et Méthodes

Retrospective analysis of imipenem/cilastin and meropenem consumption (cumulative dose / number of burn patients / year) and daily dosage at an ICU burn center. Data were extracted from the computerized information system (Metavision®, IMD Soft) on all burned patients admitted from 2001 to 2011 to our burn center.

Résultats

366 burned patients required ICU admission [199 patients with total body surface area (TBSA) < 20% ; 104 with TBSA 20-40% ; 34 with TBSA 40-60% ; 29 with TBSA >60%, overall hospital mortality 9.6 %]. 236 among 366 patients (63%) received antibiotics, and 110 were prescribed carbapenems : 48 patients received imipenem/cilastin only ; 39 meropenem only and 23 both. Introduction of real time TDM in 2007 significantly changed the daily dosage of both antibiotics. Administration of imipenem/cilastin increased from 2001-2006 daily dose of 1.5 g to 3.2 g per day in 2011. In contrast, the steadily increase in the daily dose of meropenem that peaked at 5g per day in 2006 was stopped and daily administration went back to 2.9 g day levels in 2011, slightly above the 2 g per day observed in 2001 (Figure). In parallel, we observed a reduction in the imipenem/cilastin consumption at the burn ICU [median 3.64 g per patient year in 2001-2006 to 1.98 g per patient year in 2007-2011] and a sharp increase of the meropenem consumption [median 2.28 g per patient year in 2001-2006 to 7.50 g per patient year in 2007-2011].

Discussion

These results demonstrated that the very high daily doses of meropenem that were empirically introduced since 2001 in symmetry with the doses administrated to cystic fibrosis patients receiving lung transplant, were not justified in severely burned patients. In contrast, low daily doses of imipenem/cilastin historically linked to the potential risk of seizure at high dosage, were also inappropriate. This may have contributed to the progressive replacement of imipenem/cilastin by meropenem.

Conclusion

In our cohort of severely burned patients requiring ICU, realtime availability of carbapenem TDM resulted in a significant change in daily dosage of meropenem and imipenem/cilastin to reach the desired therapeutic levels.

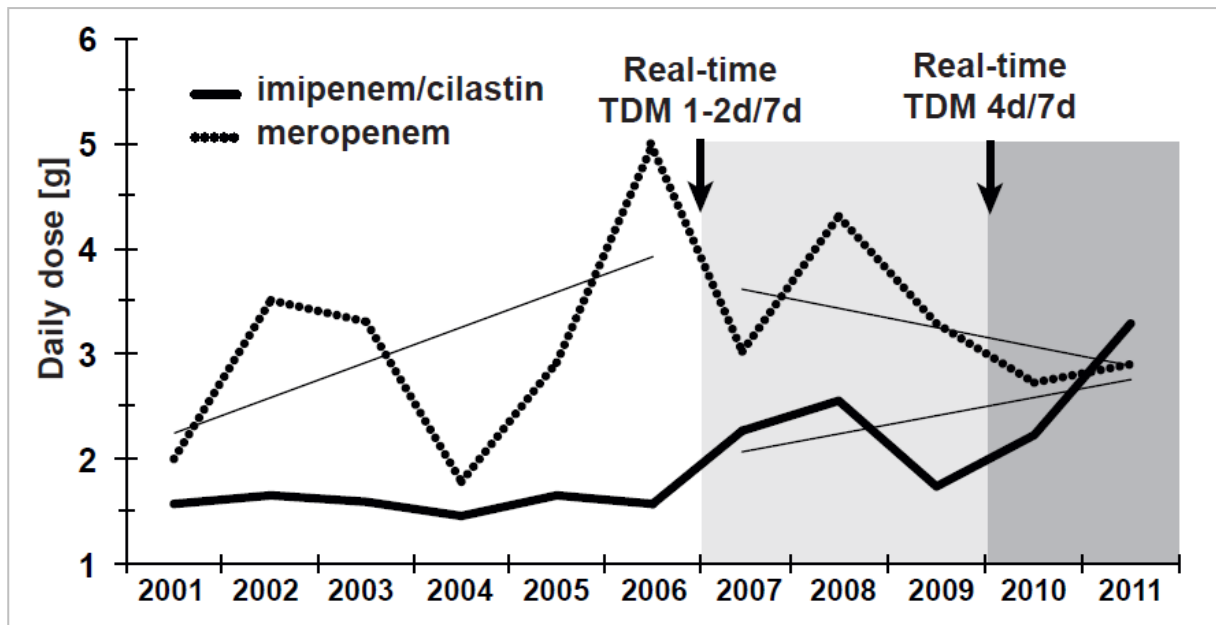


Figure 1 : Impact of Real-Time TDM on carbapenems daily doses [g]

16. Références

- [1] Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C, Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H, et al. Antibiotics and the burn patient. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2011 Feb;37(1):16-26.
- [2] Textoris J, Wiramus S, Martin C, Leone M. Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. Expert review of anti-infective therapy. 2011 Jan;9(1):97-109.
- [3] Elligsen M, Walker SA, Walker SE, Simor A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2011 May;37(3):406-14.
- [4] Doh K, Woo H, Hur J, Yim H, Kim J, Chae H, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010 Nov;65(11):2428-35.
- [5] Hallam MJ, Allen JM, James SE, Donaldson PM, Davies JG, Hanlon GW, et al. Potential subtherapeutic linezolid and meropenem antibiotic concentrations in a patient with severe burns and sepsis. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2010 Jan-Feb;31(1):207-9.
- [6] Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *American journal of surgery*. 1996 Dec;172(6A):20S-5S.
- [7] Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012 Aug;67(8):2034-42.
- [8] Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolerio R, Schaller MD, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Critical care*. 2010;14(2):R51.
- [9] Lamothe F, Buclin T, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Imipenem underdosing as a cause of persistent neutropenic fever? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009 Sep;64(3):665-7.
- [10] Lamothe F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009 Feb;53(2):785-7.
- [11] Lamothe F, Erard V, Asner S, Buclin T, Calandra T, Marchetti O. High imipenem blood concentrations associated with toxic encephalopathy in a patient with mild renal dysfunction. *International journal of antimicrobial agents*. 2009 Oct;34(4):386-8.
- [12] Lamothe F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010 Oct;54(10):4360-7.
- [13] Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *International journal of antimicrobial agents*. 2010 Oct;36(4):332-9.
- [14] Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011 Oct;55(10):4782-8.
- [15] Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007 Jan;51(1):137-43.
- [16] Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008 Jan 15;46(2):201-11.

- [17] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009 Jan;53(1):24-34.
- [18] Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012 Aug;55(3):381-90.
- [19] Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Therapeutic drug monitoring*. 2012 Apr;34(2):160-4.
- [20] Santos SR, Campos EV, Sanches C, Gomez DS, Ferreira MC. Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics*. 2010 Feb;65(2):237-43.
- [21] Lopez KJ, Bertoluci DF, Vicente KM, Dell'Aquila AM, Santos SR. Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2007 Dec 15;860(2):241-5.
- [22] Bracco D, Landry C, Dubois MJ, Eggimann P. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2008 Sep;34(6):791-6.
- [23] Dell'Aquila AM, McCulloch JA, Mamizuka EM, Santos SR, Pereira CA. Serum levels of vancomycin should be monitored in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2004 Jun;30(4):386-7.
- [24] Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, Mashiko K, Yamamoto Y, Otsuka T. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *The Journal of trauma*. 1998 Aug;45(2):383-7.
- [25] Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Internal medicine journal*. 2012 Jan;42(1):23-9.
- [26] Jean-Bart E, Debeurme G, Ducher M, Bourguignon L. [Calculation of the first dose of amikacine: evaluation of the current dosage recommendations]. *Annales pharmaceutiques francaises*. 2013 Jan;71(1):7-12.
- [27] Appelgren P, Bjornhagen V, Bragderyd K, Jonsson CE, Ransjo U. A prospective study of infections in burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2002 Feb;28(1):39-46.
- [28] Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2007 Nov-Dec;28(6):776-90.

ANNEXE 3

Abstract (SSMI, nov. 2012) et communication orale (SRLF, janv. 2013) :

« Evolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés dans un centre suisse de référence »

INTRODUCTION

Les anti-infectieux occupent une place essentielle dans le traitement des patients brûlés, ces derniers présentant de multiples facteurs les prédisposant aux infections sévères. Dans ce contexte, l'utilisation de ces traitements doit être rigoureusement contrôlée afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques tout en minimisant le risque de développement et de dissémination de résistances.

OBJECTIF

Evaluer l'évolution de l'utilisation des anti-infectieux chez les patients brûlés hospitalisés au Centre des Brûlés (CB) de notre hôpital.

RESULTATS

Sur la période étudiée, le CB a accueilli 366 patients brûlés dont 230 ont pu être inclus dans l'étude. 36 anti-infectieux ont été recensés. Le nombre total de jours de traitements anti-infectieux a été de 6'135 pour 7'399 journées d'hospitalisation. La durée moyenne des traitements a augmenté au cours des ans.

Les molécules avec le plus grand nombre de cures sont : amoxicilline - acide clavulanique, pipéracilline - tazobactam, vancomycine, imipenem - cilastine et meropenem (**Figures 1 et 2**). Les anti-infectieux dont les doses cumulées ont fortement augmenté sont : amoxicilline - acide clavulanique, caspofungine, ceftazidime, meropenem, pipéracilline - tazobactam et vancomycine (**Tableau 1**). En revanche, les doses cumulées d'amikacine, de ciprofloxacine, de flucloxacilline, d'imipenem - cilastine et de métronidazole ont diminué.

Tableau 1: Molécules dont les doses cumulées ont fortement augmenté

	Doses cumulées [g] / nombre de patients brûlés										
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Amoxicilline - ac. clavulanique	7.31	9.50	4.62	7.20	6.70	8.48	15.01	11.39	14.71	9.01	13.03
Caspofungine	0.00	0.00	0.02	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.09	0.05	0.08
Ceftazidime	0.00	1.30	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.54	1.89	3.20
Meropenem	0.92	4.57	6.08	2.28	1.71	1.11	3.24	10.41	7.50	7.16	10.02
Pipéracilline - tazobactam	3.29	30.33	29.73	27.70	10.54	34.19	38.09	30.95	38.83	29.37	36.38
Vancomycine	0.38	2.39	0.31	0.95	3.52	2.07	1.95	3.67	3.27	3.43	2.78

DISCUSSION - CONCLUSION

Des modifications importantes de l'utilisation des agents anti-infectieux sont observées sur la période concernée. Les raisons de ces modifications méritent d'être investiguées. Il pourrait s'agir d'une évolution du profil de résistance des souches isolées, d'un simple changement dans les pratiques locales, ou encore de raisons économiques.

Les résistances aux antibiotiques augmentant non seulement au sein de la population générale mais aussi au sein de la population brûlée, une utilisation plus restrictive des antibiotiques pourrait être évaluée sans pour autant priver cette population à hauts risques de traitements vitaux. Dans cette optique, un suivi thérapeutique étroit des médicaments chez les patients brûlés de réanimation pourrait s'avérer judicieux.

METHODE

Etude rétrospective incluant tous les patients brûlés admis au CB (4 lits dédiés aux patients brûlés dans un service de soins intensifs de 32 lits) durant les années 2001 à 2011. Les données des traitements anti-infectieux ont été extraites du dossier patient informatisé (Metavision), par année et par patient.

Les outcomes analysés étaient : nombre de jours de traitement, nombre de cures reçues et dose administrée cumulée [g]. Les évolutions importantes ont été analysées plus en détail (résultats totaux, par nombre de patients brûlés et traités par année). Les patients n'ayant pas reçu d'anti-infectieux systémiques au cours de leur séjour ont été exclus.

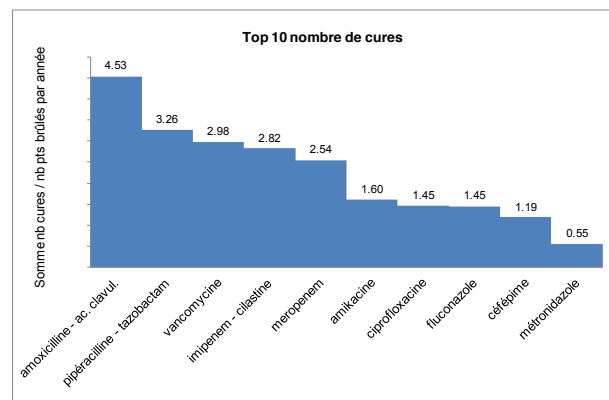


Figure 1: Top 10 des molécules avec le plus grand nombre de cures

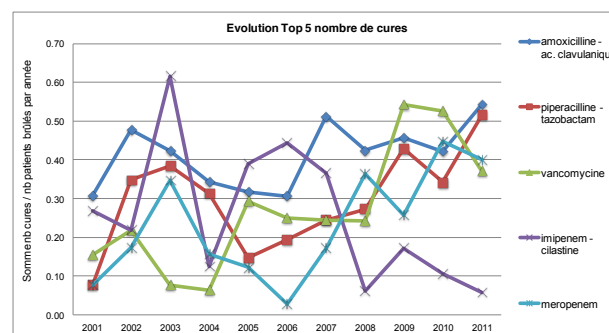


Figure 2: Evolution au cours du temps du Top 5 des nombres de cures

1. Introduction

Population brûlée et anti-infectieux



- **Risque infectieux ↑**
 - Barrière cutanée altérée
 - Environnement propice
 - Accès limité
 - Système immunitaire déficient
 - Interventions chirurgicales répétées
 - Patient (âge, TBSA, portage *S. aureus*)
 - ...
- **Modifications majeures de la pharmacocinétique**
 - Différents facteurs (âge, clairance créatinine, brûlure, sepsis, hydratation, ...)
 - Phase aiguë / état hypermétabolique

2. Méthode et questions de recherche

- ❖ 2001-2011
- ❖ Anti-infectieux systémiques à visée thérapeutique

[illegible]

1. Nb doses
2. Nb jours de traitements
3. Doses cumulées [g]
4. Nb cures

Année	Nb pts brûlés
2001	26
2002	23
2003	26
2004	32
2005	41
2006	36
2007	41
2008	33
2009	35
2010	38
2011	35

1) Evolution de l'utilisation des anti-infectieux

- ❖ Données rapportées au **nombre total** de patients brûlés par année

2) Traitement des patients

- ❖ Données rapportées au nombre de patients traités par molécule

3. Résultats

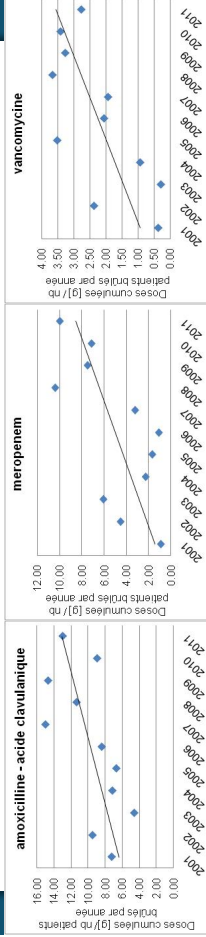
a) Population brûlée (n = 366)

Characteristics		
Gender	Male, n (%)	242 (86.1)
Age	Mean $\pm$ SD	44.9 $\pm$ 19.8 yrs
TBSA	< 20 %, n (%)	199 (54)
	20 – 40%, n (%)	104 (28)
	40 – 60%, n (%)	34 (9)
	> 60%, n (%)	29 (8)
	Mean $\pm$ SD	24.5 $\pm$ 21.3 %
	Min (%)	0.0
	Max (%)	98.0
Anti-infective agents therapy		230.0 (62.8)
Outcome	Alive, n (%)	331.0 (90.4)
	Dead, n (%)	35.0 (9.6)
Length of stay in ICU		20.2 $\pm$ 36.7 days
	Min (days)	1.0
	Max (days)	385.0

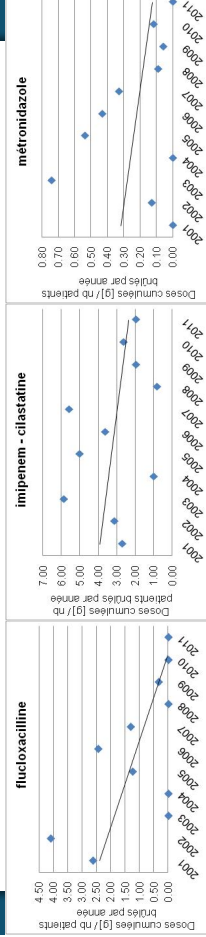
b) Evolution de l'utilisation des anti-infectieux

Doses cumulées [g] / nb patients par année

Anti-infectieux dont l'utilisation augmente



Anti-infectieux dont l'utilisation diminue



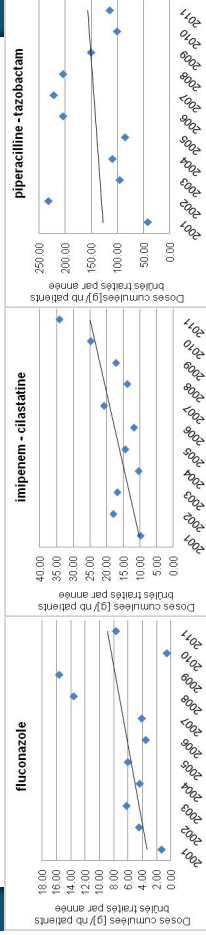
5

€ UV

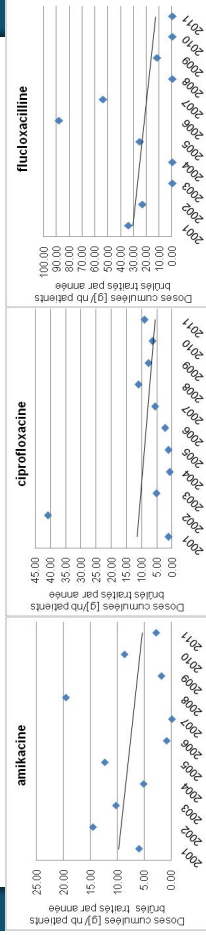
(Suite)

Doses cumulées [g] / nb patients traités par année

Anti-infectieux dont la posologie augmente



Anti-infectieux dont la posologie diminue



6

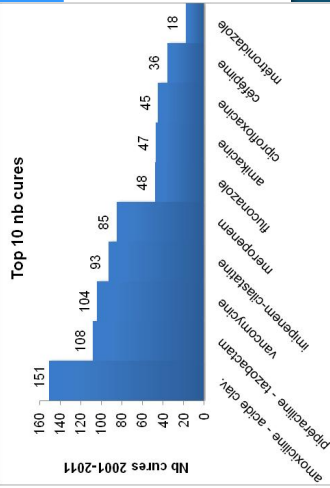
€ UV

4. Conclusion

- Modifications importantes sur la période concernée
 - ❖ Profil de résistances
 - ❖ Changement de pratiques locales
 - ❖ Raisons économiques
- Résistances aux antibiotiques augmentent
- Intérêt du suivi thérapeutique des médicaments (TDM)
 - ❖ Population générale ↔ population brûlée



c) Molécules les plus utilisées au CB



Doses cumulées		Doses cumulées par patient traité	
totales		↑	+/- = ↓
↑	Amoxicilline /ac. clavulanique Caspofungine Ceftazidime Ceftioxone Colistiméthate Fluconazole Linézolide Meropenem Pipéracilline/tazobactam Tobramycine Vancomycine		
+/- =	Amoxicilline	Gentamicine Lévofoxacine	Aciclovir Rifampicine
↓	Céfépime Imipenem - clastatine	Colitroxazole Métronidazole	Amikacine Amphotéricine B Ceftioxime Ciproloxacine Cindamycine Flucloxaciline

Légende:

= divergences

Top 10 nb cures

160

151

140

Légende:

■ = divergences

7

€ UV

8

€ UV

ANNEXE 4

Matériel préparé pour l'étude prospective

INFORMATION DE POCHE POUR PERSONNEL INFIRMIER

Nom de l'étude : « Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence »

Objectif : Analyser l'impact de l'utilisation systématique du TDM sur la prescription des anti-infectieux chez les patients brûlés afin d'améliorer la prise en charge de la pharmacothérapie chez cette population spécifique.

Design : Etude prospective randomisée (groupe interventionnel et groupe témoin).

Sélection des patients : Tous les patients brûlés adultes (≥ 18 ans) admis au Centre des brûlés (CB) du CHUV (SMIA unité 3) durant la période d'étude recevant un anti-infectieux systémique pour lequel un TDM est disponible au CHUV seront inclus dans l'étude.

Randomisation et déroulement de l'étude :

Les patients seront randomisés dans l'un des 2 bras de l'étude :

- **Bras 1 : Groupe interventionnel**
 - ✓ patients avec **TDM systématique**
 - ✓ adaptations posologiques par l'équipe du SMIA à l'aide des interprétations de taux (consultants MIN-PCL)
- **Bras 2 : Groupe contrôle (sans intervention)**
 - ✓ patients avec TDM systématique (pour des raisons méthodologiques) mais non transmission des résultats
 - ✓ **prise en charge usuelle**, soit TDM possible pour les aminoglycosides et la vancomycine (comme actuellement)

Prélèvements sanguins :

Des prélèvements de sang (2.7 ml) seront réalisés pour la mesure des concentrations sanguines. Ils seront réalisés selon le calendrier suivant (ex. pour une cure de 10 jours) :

- **J2** ($T \geq 48$ h pour atteindre l'état d'équilibre)
- **J4**
- **J6**
- **J8**

n.b. J5, J7 et J9 pour les **antifongiques** (anidulafungine, caspofungine et fluconazole) car délai d'équilibration plus long.

Aux jours de dosage (cf. schéma p.3) :

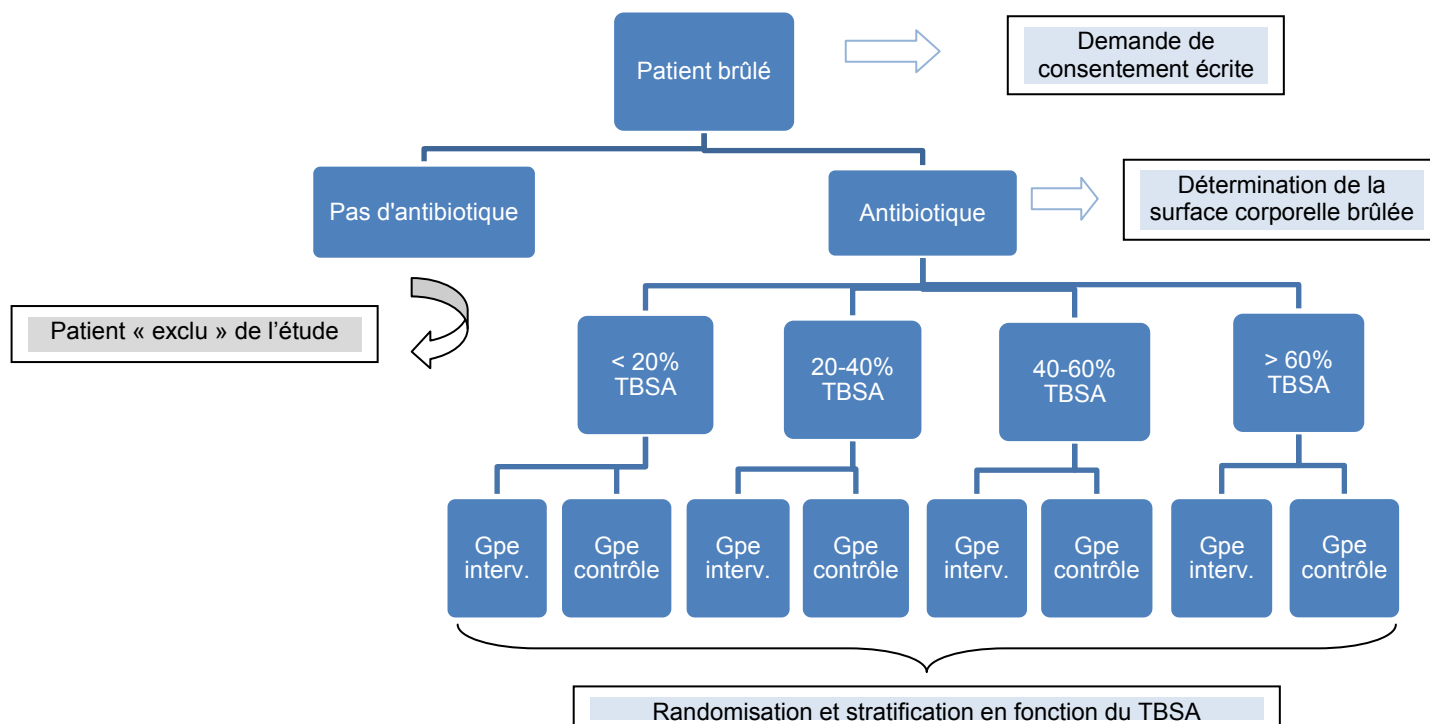
- **4 tubes** (10.8 ml de sang au total) seront prélevés juste avant la dose suivante: **taux résiduels (C_{min})** (**J2, J4, J6 et J8** si traitement **antibiotique**) (**3 tubes** si traitement **antifongique** (**J5, J7 et J9**))
- **4 tubes** seront prélevés à des heures aléatoires: **taux « random »** (2 tubes à **J6** et 2 tubes à **J8**)
- Pour certaines molécules seulement, **5 tubes** (13.5 ml de sang) seront prélevés à **T₀, T_{1h}, T_{2h}, T_{5h}** et **T_{12h}**, adaptable en fonction de la **T_{1/2}** de l'anti-infectieux

Tous ces prélèvements seront **affichés automatiquement** dans **MetaVision®** une fois l'anti-infectieux prescrit (cf. mode d'emploi p.4 et ci-dessous) et donneront lieu à des rappels 1h avant les prélèvements.

Procédure :

- Les **schémas de prélèvement sanguins** sont prédéfinis pour chaque patient et rendus disponibles dans **Metavision®** (cf. mode d'emploi p.4)
- Se munir des **tubes** :
 - ✓ « **Monovette sang sérum** » pour le dosage des aminoglycosides (amikacine, tobramycine et gentamicine) et de la vancomycine
 - ✓ « **Monovette sang citrate** » pour tous les autres antibiotiques et pour les antifongiques
- n.b.** cette info figure sur les bons n°13 et 16, respectivement
- Dans toute la mesure du possible, **éviter de prélever sur la même voie que celle utilisée pour la perfusion de l'antibiotique !** Dans le cas contraire, rincer la voie avec 10 ml de NaCl après la perfusion et noter que le prélèvement a été réalisé sur la même voie
- Pour les patients faiblement brûlés (<20% TBSA), utiliser un butterfly
- Remplir le **bon de demande d'analyse n°13** (aminoglycosides et vancomycine) **ou** le bon **n°16** (tous les autres antibiotiques et les antifongiques) et cocher la **case « étude clinique »** en précisant « étude TDM patients brûlés »
- Coller les **étiquettes prévues** à cet effet : sur le bon (étiquettes de l'étude et étiquette patient) et sur l'échantillon à analyser (étiquette patient)
- Les tubes sont à acheminer au plus vite par PP (439) vers le desk du BH18

Schéma général de l'étude :



Matériel :

1. Formulaire de demande d'analyse

(bon n°13 ou 16)

- Cocher la case « étude clinique » et noter le nom de l'étude : « étude TDM patients brûlés »

2. Etiquette « Etude » à coller sur le bon :

(permet de signaler qu'il s'agit d'une étude clin.)

- Au milieu à droite cf. image

N324 - SUIVI THERAPEUTIQUE POUR BRULURES-PHA/A.
FOURNIER



+ préciser si le patient est dans le groupe TDM
(**étiquette « TDM » verte**) ou contrôle (**étiquette « Contrôle » rouge**)

3. Etiquette « Patient » à coller :

- Sur le **bon** (en haut à droite)
- sur le **tube** (traçabilité de l'échantillon)

Schéma des dosages de l'étude : 2 types de prélèvements

Jours de dosages (post initiation ttt antibiotique)	1	2
J2*	1 tube avec taux résiduel ¹ (C _{min})	
J4*	1 tube avec taux résiduel ¹ (C _{min})	
J6*	1 tube avec taux résiduel ¹ (C _{min})	2 tubes avec taux random ² (C _{random})
J8*	1 tube avec taux résiduel ¹ (C _{min})	2 tubes avec taux random ² (C _{random})
→ PK de population (modélisation)		

PK : pharmacocinétique ; C_{min} : Concentrations minimales (taux résiduel) ; C_{random} : Concentrations prises au hasard

*J5, J7 et J9 si anti-infectieux (anidulafungine, caspofungine et fluconazole) : délai d'équilibration plus long

¹ **Taux résiduel** : s'obtient à l'état d'équilibre en faisant le prélèvement sanguin juste avant la dose suivante

² **Taux « random »** : est prélevé dans la journée une fois l'état d'équilibre atteint. Permet de compléter les points de la courbe PK du patient

Planification des dosages dans MetaVision® : Mode d'emploi

Anti-infectieux étude TDM patients brûlés

Mise en place du protocole : Amoxicilline ac. Clavulanique- Etude unité 3

Nom du protocole : Amoxicilline ac. Clavulanique- Etude un **1**

Début : 12.08.2013 14:00 **2**

Doses et événements

3

Nom	Quantité / Durée	Débit	Exécuté après	Planr
☒ Co-Amoxicilline (amoxicilline +acide clavulanique)	1200 mg dans 20 ml	6000 mg/h - 10...		
☒ Prélèvement sanguin (Taux résiduel-J2)			+47 Heure(s)	
☒ Prélèvement sanguin (Taux résiduel-J4)			+95 Heure(s)	
☒ Prélèvement sanguin (Taux résiduel-J6)			+143 Heure(s)	
☒ Prélèvement sanguin (Taux résiduel-J8)			+191 Heure(s)	
☒ Prélèvement sanguin-Taux Random (J6)-1			+6 Jour(s)	
☒ Prélèvement sanguin-Taux Random (J6)-2			+150 Heure(s)	
☒ Prélèvement sanguin-Taux Random (J8)-1			+8 Jour(s)	
☒ Prélèvement sanguin-Taux Random (J8)-2			+198 Heure(s)	

4

Exécuter après : 198 h

Poids Calcul Médic : 75 kg

5 -OK Quitter

1. Sélectionner l'antibiotique dans le nom du protocole pour l'étude
2. Inscrire l'heure du début (Première dose)
3. Cocher toutes les cases pour les prélèvements sanguins selon le protocole déjà établi dans Metavision.
4. « Double clic » sur le nom du médicament afin d'ajuster la dose et la fréquence de l'antibiotique.
5. Sélectionner « OK » dans la fenêtre.

Les prélèvements sanguins pour l'étude sont en attente dans le rappel de prescriptions. Si vous avez plusieurs antibiotiques pour l'étude, il faut les saisir un à un selon la liste dans le nom du protocole.

Personnes de contact :

- **Investigateur principal** : Anne Fournier-Henry **62 467**
- **Investigateurs responsables** : Yok-Ai Que **65 576**, Pierre Voirol **60 273**
- **Co-investigateur** : Philippe Eggimann **62 841**
- **Laboratoire de Pharmacologie** (BH-18) : **44 271**



INFORMATION DE POCHE POUR MEDECINS

Etude : « Impact d'un Suivi Thérapeutique Systématique des Anti-infectieux chez les Patients hospitalisés pour Brûlures dans un Centre Suisse de référence »

Objectif : Analyser l'impact de l'utilisation systématique du TDM sur la prescription des anti-infectieux chez les patients brûlés afin d'améliorer la prise en charge de la pharmacothérapie chez cette population spécifique.

Design : Etude prospective randomisée (groupe interventionnel et groupe contrôle).

Sélection des patients : Tous les patients brûlés adultes (≥ 18 ans) admis au Centre des brûlés (CB) du CHUV (SMIA unité 3) durant la période d'étude recevant un anti-infectieux systémique pour lequel un TDM est disponible au CHUV seront inclus dans l'étude.

Randomisation et déroulement de l'étude :

Les patients seront randomisés dans l'un des 2 bras de l'étude:

- **Bras 1 : Groupe interventionnel**
 - ✓ patients avec **TDM systématique**
 - ✓ adaptations posologiques par l'équipe du SMIA à l'aide des interprétations des taux (consultants MIN-PCL)
- **Bras 2 : Groupe contrôle (sans intervention)**
 - ✓ patients avec TDM systématique (pour des raisons méthodologiques) mais sans transmission des résultats
 - ✓ **prise en charge usuelle**, soit TDM possible pour les aminoglycosides et la vancomycine (comme actuellement)

Prélèvements sanguins :

Des prélèvements de sang (2.7 ml) seront réalisés pour la mesure des concentrations sanguines. Ils seront réalisés selon le calendrier suivant (ex. pour une cure de 10 jours) :

- **J2** ($T \geq 48$ h pour atteindre l'état d'équilibre)
- **J4**
- **J6**
- **J8**

n.b. J5, J7 et J9 pour les **antifongiques** (anidulafungine, caspofungine et fluconazole) car délai d'équilibration plus long. Pour les anti-infectieux dont les **posologies** auraient été **modifiées**, attendre le nouvel état d'équilibre.

Aux jours de dosage:

- **4 tubes** (10.8 ml de sang au total) seront prélevés juste avant la dose suivante: **taux résiduels** (C_{min}) (J2, J4, J6 et J8 si traitement **antibiotique**) (**3 tubes** si traitement **antifongique** (J5, J7 et J9))
- **4 tubes** seront prélevés à des heures aléatoires: **taux « random »** (2 tubes à J6 et 2 tubes à J8)

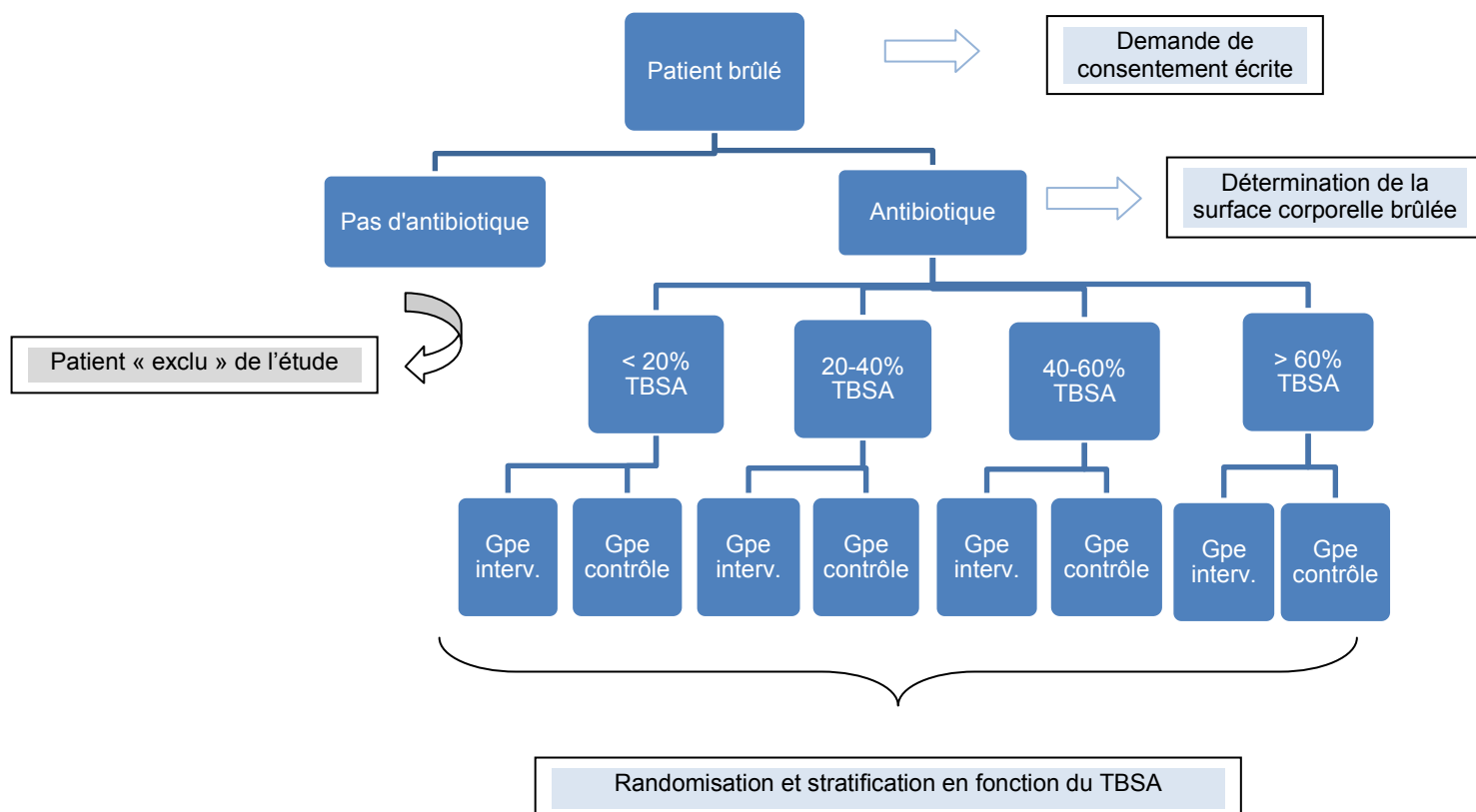
Parallèlement à ces dosages :

5 tubes (13.5 ml de sang) seront prélevés chez ~10 patients / anti-infectieux (pour quelques molécules seulement) sur un intervalle de dosage à **T₀, T_{1h}, T_{2h}, T_{5h} et T_{12h}**, adaptable en fonction de la T_{1/2} de l'anti-infectieux. Ces dosages permettront de réaliser des cinétiques complètes.

Procédures :

- Les **schémas de prélèvement sanguins** sont prédéfinis pour chaque patient et rendus disponibles dans **Metavision®**.
- Dans toute la mesure du possible, **éviter de prélever sur la même voie que celle utilisée pour la perfusion de l'antibiotique** ! Dans le cas contraire, rincer la voie avec 10ml de NaCl après la perfusion et noter que le prélèvement a été réalisé sur la même voie.
- Les tubes sont à acheminer au plus vite par PP (439) au desk du BH18.

Schéma général de l'étude :



Personnes de contact :

Investigateur principal : Anne Fournier-Henry 62 467

Investigateurs responsables : Yok-Ai Que 65 576, Pierre Voirol 60 273

Co-investigateurs : Philippe Eggimann 62 841

Laboratoire de Pharmacologie : 44 271

Interprétation des résultats et proposition d'adaptation posologique : 42 500



Bras contrôle (sans TDM) :

- ❖ Patients avec **prise en charge usuelle**
(un TDM systématique sera toutefois réalisé pour des raisons méthodologiques mais sans transmission des résultats)
 - ➔ **Adaptations** posologiques selon **connaissances / jugement clinique du médecin** du SMIA en charge du patient et **validation** des changements posologiques lors des **colloques « brûlés »**
 - ➔ Pour les patients sous **aminoglycosides** et **vancomycine**, poursuivre la prise en charge habituelle (**TDM de routine** comme avant l'étude)

Bras interventionnel (avec TDM) :

- ❖ Patients avec **TDM systématique et adaptations posologiques en conséquence**
 - ➔ Tous les anti-infectieux retenus pour l'étude (n=20, cf. liste ci-dessous) (y compris les aminoglycosides et la vancomycine) sont dosés selon le schéma de l'étude (J2, J4, J6 et J8 si traitement antibiotique ou J5, J7 et J9 si traitement antifongique)
 - ↻ ○ **Adaptation** selon **recommandations MIN / PCL (consultation TDM) et/ou**
 - Adaptations selon **connaissances / jugement clinique du médecin du SMIA** en charge du patient et **validation** des changements posologiques lors des **colloques « brûlés »**

Anti-infectieux retenus pour l'étude

	Principes actifs	Spécialités
1	amoxicilline - acide clavulanique	Augmentin®
2	amikacine	Amikin®
3	anidulafungine	Ecalta®
4	caspofungine	Candidas®
5	céfépime	Maxipime®
6	ceftazidime	Fortam®
7	ceftriaxone	Rocephin®
8	ciprofloxacine	Ciproxine®
9	colistiméthate	Colimycine®
10	daptomycine	Cubicin®
11	ertapenem	Invanz®
12	flucloxacilline	Floxapen®
13	fluconazole	Diflucan®
14	gentamicine	Garamycine®
15	imipenem - cilastine	Tienam®
16	meropenem	Meronem®
17	piperacilline - tazobactam	Tazobac®
18	tobramycine	Obracin®
19	vancomycine	Vancocin®
20	voriconazole	Vfend®



Antibiotiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT*
Aminosides							
Amikacine iv	15 mg/kg/24h	11 mg/kg/24h	7.5 mg/kg/24h	7.5 mg/kg/36h	4.5 mg/kg/48h ¹	4.5 mg/kg 2-3 h avant dialyse	7.5 mg/kg/24h
Gentamicine iv	3 - 5 mg/kg/24h	3 - 4.5 mg/kg/24h	2 - 3.5 mg/kg/36h	2 - 3.0 mg/kg/48h	1 - 1.5 mg/kg/48h ¹	1.5 mg/kg 2-3 h avant dialyse	2 - 3.5 mg/kg/36h
Tobramycine iv	5 - 7 mg/kg/24h	4 - 5.5 mg/kg/24h	3.5 - 5.0 mg/kg/36h	2.5 - 3.5 mg/kg/48h	1.5 - 2.0 mg/kg/48h ¹	2 mg/kg 2-3 h avant dialyse	3.5 - 5.0 mg/kg/36h
Pénicillines							
Amoxicilline iv	1000 mg/6h 2000 mg/4h	1000 mg/6h 2000 mg/4h	1000 mg/8h 2000 mg/6h	500 mg/8h 2000 mg/12h	750 mg/24h 2000 mg/24h	500 mg/24h + extra 500 mg post dialyse 1500 mg/24 h + extra 1500 mg post dialyse	1000 mg/24h 2000 mg/24h
Amoxicilline po	500 mg/8h 750 mg/8h	500 mg/8h 750 mg/8h	500 mg/12h 750 mg/12h	500 mg/24h 500 mg/12h	375 mg/24h 500 mg/24h	375 mg/24h dose post dialyse 500 mg/24h dose post dialyse	Pas relevant
Amoxicilline/ac. clavulanique iv	1200 mg/6h 1200 mg/4h 2200 mg/6h	1200 mg/6h 1200 mg/4h 2200 mg/6h	1200 mg/8h 1200 mg/6h 1200 mg/6h	1200 mg/12h 1200 mg/8h 1200 mg/8h	600 mg/12h 600 mg/8h 600 mg/8h	600 mg/12h dose post dialyse	600 mg/12h 600 mg/8h 1200 mg/12h
Amoxicilline/ac. clavulanique po	625 mg/8h 1000 mg/12h	625 mg/8h 1000 mg/12h	625 mg/12h 625 mg/12h	625 mg/24h 625 mg/24h	312.5 mg/24h 312.5 mg/24h	312.5 mg/24h + extra 312.5 mg post dialyse	Pas relevant
Flucloxacilline iv	2000 mg/6h 2000 mg/4h	2000 mg/6h 2000 mg/4h	2000 mg/8h 2000 mg/4h	1500 mg/8h 1500 mg/4h	1000 mg/12h 1000 mg/8h	1000 mg/12h dose post dialyse	1000 mg/12h 1000 mg/8h
Pénicilline G iv	5 Mio/6h	4 Mio/6h	3 Mio/6h	1.5 Mio/6h	1 Mio/6h	1 Mio/6h	1 Mio/6h
Piperacilline/tazobactam iv	4500 mg/8h 4500 mg/6h	4500 mg/8h 4500 mg/6h	4500 mg/12h 4500 mg/8h	2250 mg/8h 4500 mg/12h	2250 mg/12h 2250 mg/8h	2250 mg/12h dose post dialyse 2250 mg/8h dose post dialyse	2250 mg/12h 2250 mg/8h
Céphalosporines							
Cefazoline iv	2000 mg/8h	2000 mg/8h	2000 mg/12h	1000 mg/12h	1000 mg/24h	1000 mg/24h + extra 500 mg post dialyse	1000 mg/24h
Cefepime iv	2000 mg/12h 2000 mg/8h	2000 mg/12h 2000 mg/12h	1500 mg/12h 2000 mg/12h	1000 mg/12h 1500 mg/12h	1000 mg/24h 1500 mg/24h	1000 mg/24h dose post dialyse 1000 mg/24h + extra 500 mg post dialyse	1000 mg/12h 1500 mg/12h
Ceftazidime iv	2000 mg/8h	2000 mg/8h	2000 mg/12h	2000 mg/24h	2000 mg/48h	2000 mg/48h + extra 1000 mg post dialyse	2000 mg/24h
Ceftriaxone iv	2000 mg/24h 2000 mg/12h	2000 mg/24h 2000 mg/12h	2000 mg/24h 2000 mg/12h	1500 mg/24h 1500 mg/12h	1000 mg/24h 1000 mg/12h	1000 mg/24h dose post dialyse 1000 mg/12h dose post dialyse	2000 mg/24h 1500 mg/12h
Cefuroxime iv	1500 mg/6h	1500 mg/6h	750 mg/6h	750 mg/8h	750 mg/12h	750 mg/12h dose post dialyse	750 mg/12h
Cefuroxime po	500 mg/12h	500 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/24h	250 mg/24h dose post dialyse	Pas relevant
Carbapénèmes							
Ertapénème iv	1000 mg/24h	1000 mg/24h	750 mg/24h	750 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/24h	750 mg/24h
Imipénème/cilastatine iv	500 mg/6h 750 mg/6h 1000 mg/6h	500 mg/6h 750 mg/6h 1000 mg/6h	500 mg/8h 750 mg/8h 1000 mg/8h	500 mg/12h 750 mg/12h 1000 mg/12h	250 mg/12h 500 mg/12h 500 mg/12h	250 mg/12h dose post dialyse 500 mg/12h dose post dialyse 500 mg/12h dose post dialyse	500 mg/12h 500 mg/12h Déconseillé
Méropénème iv	1000 mg/8h 2000 mg/8h	1000 mg/8h 2000 mg/8h	1000 mg/12h 2000 mg/12h	500 mg/8h 1500 mg/12h	500 mg/12h 1000 mg/12h	500 mg/12h dose post dialyse 1000 mg/12h dose post dialyse	1000 mg/12h 1500 mg/12h
Monobactames							
Aztréonam iv	2000 mg/8h	2000 mg/8h	1500 mg/8h	1000 mg/8h	1000 mg/12h	1000 mg/12h	1000 mg/8h
Glycopeptides							
Vancomycine iv	1000 mg (15 mg/kg)/12h	750 mg/12h	500 mg/12h	500 mg/24h	500 mg/48h	500 mg/48h dose post dialyse	750 mg/24h

*CRRT : Continuous renal replacement therapy

¹ En principe déconseillé lors d'IR avancée. Les doses proposées ne concernent que les situations impératives.

INTRODUCTION

Patients brûlés :

- Ont des **particularités pharmacocinétiques (PK)** (→ devenir du médicament dans l'organisme modifié)
- Ces altérations PK changent en fonction du **moment post-brûlure**
- Peu de littérature au sujet de cette population

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) = Mesure des concentrations d'un médicament dans le plasma

- Permet d'**individualiser** la dose
- Peut être utilisé pour les médicaments jugés « bons candidats » (ex. grande variabilité **inter**-individuelle mais faible variabilité **intra**-individuelle)
- Disponible au CHUV pour de nombreux médicaments (dont les anti-infectieux)
- Pas encore de guidelines pour l'adaptation des anti-infectieux chez les patients brûlés...

BUTS DE L'ÉTUDE

Analyser prospectivement l'impact de l'utilisation systématique du TDM sur la prescription des anti-infectieux chez les brûlés afin d'**améliorer la prise en charge** de la pharmacothérapie chez cette population spécifique.



→ Rédaction et implémentation de **recommandations de prescription et de monitoring** par TDM de l'antibiothérapie chez des patients brûlés.

OUTCOMES (→ RÉSULTATS)

Outcome 1^{re} = **Temps** nécessaire pour atteindre des **concentrations plasmatiques d'anti-infectieux dans la cible** et nombres de concentrations dans la cible durant une cure.

Outcomes 2^{es} :

- **Taux d'échecs / résolution** des **épisodes infectieux**
- **Consommation** d'anti-infectieux
- Développement de résistances
- Durée des séjours en fonction du TBSA (Total Body Surface Area)
- **Toxicité** de l'antibiothérapie
- Caractérisation du profil PK de certains anti-infectieux afin de quantifier la variabilité et d'identifier des sources de variabilité
- Analyse concentration-efficacité / toxicité (→ **cibles thérapeutiques de référence**)

EN PRATIQUE

Prescription de l'anti-infectieux dans **MetaVision®** → affichage automatique des **schémas de prélèvements sanguin** pour chaque anti-infectieux.

Deux types de prélèvements sanguins à réaliser :

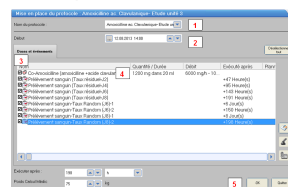
- 1) **Taux résiduels (C_{min})**
- 2) **Taux « random »**

Ex. pour une cure de 10 jours :

- 1) **J2, J4, J6 et J8** juste avant la dose suivante (taux résiduels)
- 2) **Entre J6 et J8**: 2 taux le matin et 2 taux l'après-midi (= taux random)

Matériel nécessaire :

- Feuille de demande d'analyse (**bon 13 ou 16**)
- **Etiquette** spécifique à l'étude à coller sur les bons (en haut à droite du bon)
- Tubes « **Monovette sérum / citrate** »



1. Sélectionner l'antibiotique dans le nom du protocole pour l'étude
2. Inscrire l'heure du début (Première dose)
3. Cocher toutes les cases pour les prélèvements sanguins selon le protocole déjà établi dans Metavision.
4. « Double clic » sur le nom du médicament afin d'ajuster la dose et la fréquence de l'antibiotique.
5. Sélectionner « OK » dans la fenêtre.

Contacts en cas de questions :

Anne Fournier: 62467
Philippe Eggimann: 62841
Yok-Ai Que: 65576
Pierre Voirol: 60273

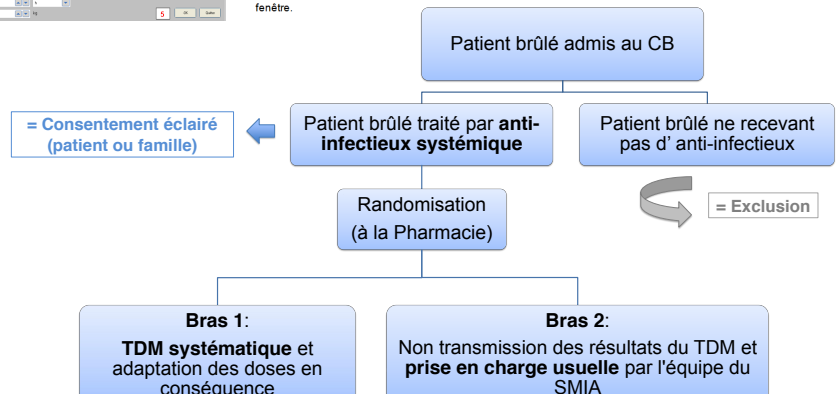
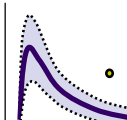


Figure 1 : Design de l'étude

ANNEXE 5

TDM des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines et des antifongiques :
données de bases pour l'interprétation



TDM des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines et des antifongiques: données de bases pour l'interprétation

Document destiné uniquement à l'utilisation interne des collaborateurs impliqués dans l'interprétation du TDM

1. BETA-LACTAMINES

1.1. Indications au traitement

- Infections sévères à bactéries Gram-négatives et/ou -positives
- Neutropénie fébrile
- Traitement empirique des infections nosocomiales.

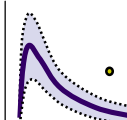
1.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

	Mode administration	Taux liaison protéines plasmatiques	Élimination	Demi-vie plasmatique (heures)
Amoxicilline (Clamoxyl®) - AMO Co-amoxicilline (Augmentin®) - COA	i.v. / p.o.	20%	Rénale (95%)	1
Céfépime (Cefepime OrPha•) - CEF	i.v.	20%	Rénale (80%)	2
Ceftazidime (Fortam®) - CTA	i.v.	20%	Rénale (99%)	2
Ceftriaxone (Rocéphine®) - CTR	i.v.	90%	Rénale (50%)	7
Ertapénème (Invanz®) - ERT	i.v.	90%	Rénale (95%)	4
Imipénème (Tienam•) - IMP	i.v.	20%	Rénale (70%/75%)	1
Meropénème (Meronem•) - MER	i.v.	2%	Rénale (72%)	1
Flucloxacilline (Floxapen®) - FLU	i.v. / p.o.	95%	Rénale (75%)	1
Pipéracilline/tazobactam (Tazobac•) - PTZ	i.v.	15-50%	Rénale (75%/55%)	1

1.3. Posologie

1.3.1. Adultes

	Fct rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT*
COA iv	1200 mg/6h	1200 mg/6h	1200 mg/8h	1200 mg/12h	600 mg/12h	600 mg/12h*	600 mg/12h
	1200 mg/4h	1200 mg/4h	1200 mg/6h	1200 mg/8h	600 mg/8h		600 mg/8h
	2200 mg/6h	2200 mg/6h	1200 mg/6h	1200 mg/8h	600 mg/8h		1200 mg/12h
COA po	625 mg/8h	625 mg/8h	625 mg/12h	625 mg/24h	312.5 mg/24h	312.5 mg/24h + extra 312.5 mg*	Pas de données
	1000 mg/12h	1000 mg/12h	625 mg/12h	625 mg/24h	312.5 mg/24h		
CEF iv	2000 mg/12h	2000 mg/12h	1500 mg/12h	1000 mg/12h	1000 mg/24h	1000 mg/24h*	1000 mg/12h
	2000 mg/8h	2000 mg/12h	2000 mg/12h	1500 mg/12h	1500 mg/24h	1000 mg/24h + extra 500 mg*	1500 mg/12h
CTA iv	2000 mg/8h	2000 mg/8h	2000 mg/12h	2000 mg/24h	2000 mg/48h	2000 mg/48h + extra 1000 mg*	2000 mg/24h
CTR iv	2000 mg/24h	2000 mg/24h	2000 mg/24h	1500 mg/24h	1000 mg/24h	1000 mg/24h*	2000 mg/24h
	2000 mg/12h	2000 mg/12h	2000 mg/12h	1500 mg/12h	1000 mg/12h	1000 mg/12h*	1500 mg/12h
ERT iv	1000 mg/24h	1000 mg/24h	750 mg/24h	750 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/24h	750 mg/24h



IMP iv	500 mg/6h	500 mg/6h	500 mg/8h	500 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/12h*	500 mg/12h
	750 mg/6h	750 mg/6h	750 mg/8h	750 mg/12h	500 mg/12h	500 mg/12h*	500 mg/12h
	1000 mg/6h	1000 mg/6h	1000 mg/8h	1000 mg/12h	500 mg/12h	500 mg/12h*	Déconseillé
MER iv	1000 mg/8h	1000 mg/8h	1000 mg/12h	500 mg/8h	500 mg/12h	500 mg/12h*	1000 mg/12h
	2000 mg/8h	2000 mg/8h	2000 mg/12h	1500 mg/12h	1000 mg/12h	1000 mg/12h*	1500 mg/12h
FLU iv	2000 mg/6h	2000 mg/6h	2000 mg/8h	1500 mg/8h	1000 mg/12h	1000 mg/12h*	1000 mg/12h
	2000 mg/4h	2000 mg/4h	2000 mg/4h	1500 mg/4h	1000 mg/8h		1000 mg/8h
PTZ iv	4500 mg/8h	4500 mg/8h	4500 mg/12h	2250 mg/8h	2250 mg/12h	2250 mg/12h*	2250 mg/12h
	4500 mg/6h	4500 mg/6h	4500 mg/8h	4500 mg/12h	2250 mg/8h	2250 mg/8h*	2250 mg/8h

* donner la dose après la dialyse

Sources : CHUV. Guide d'antibiotiques empirique chez l'adulte. Mars 2013, pp. 44-45.

1.3.2. Enfants

Age	Poids	AMO	CEF	CTA	CTR	IMP	MER	FLU	PTZ
0-7 j.	< 2 kg	25-50 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 2x/j	- *	- *	20 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 2x/j	50-100 mg/kg 2x/j
	> 2 kg	25-50 mg/kg 3x/j	50 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 3x/j	- *	25 mg/kg 2x/j	20 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 2x/j	100 mg/kg 2x/j
8-28 j.	< 2 kg	25-50 mg/kg 3x/j	50 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 3x/j	- *	- *	20 mg/kg 3x/j	50 mg/kg 3x/j	100 mg/kg 2x/j
	> 2 kg	25-50 mg/kg 4x/j	50 mg/kg 2x/j	50 mg/kg 3x/j	- *	25 mg/kg 3x/j	20 mg/kg 3x/j	50 mg/kg 4x/j	100 mg/kg 3x/j
> 28 j.		25-50 mg/kg 6x/j	25-50 mg/kg 6x/j	50 mg/kg 2x/j max: 2 g 3x/j	50 mg/kg 4x/j	100 mg/kg 1x/j	25 mg/kg 4x/j max: 2-4 g/j	40-50 mg/kg 3x/j max: 2 g 3x/j	50 mg/kg 6x/j

* Pas de posologie recommandée dans la littérature (pas de ceftriaxone avant 1 mois: risque d'ictère nucléaire).

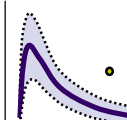
Source : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012 ; Shann F. Drug doses, 15th Ed., 2010; Vademecum de néonatalogie CHUV 2011; Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Lexicomp), 20th Ed., 2013.

L'adaptation de la posologie à la fonction rénale chez les enfants suit les mêmes règles que chez les adultes (dans une mesure proportionnelle).

1.4. Indications à la mesure des taux sanguins-

- Suspicion de sous-dosage (non-réponse clinique à la thérapie antibactérienne).
- Suspicion de surdosage, p.ex. signes compatibles avec une toxicité médicamenteuse :

	Signes de toxicité neurologique	Autres signes de toxicité
Co-/Amoxicilline	Céphalées, convulsions	Diarrhées, nausées, vomissements, perturbations tests hépatiques
Céfépime	Encéphalopathie, myoclonies, convulsions	Nausées, vomissements
Ceftazidime	Encéphalopathie, myoclonies, convulsions	Diarrhées, nausées, vomissements, perturbations tests hépatiques
Ceftriaxone	Vertiges, céphalées	Diarrhées, nausées, vomissements, perturbations tests hépatiques
Ertapénème	Céphalées, convulsions	Diarrhées, nausées, vomissements, perturbations tests hépatiques
Imipénème	Encéphalopathie, convulsions	Nausées, vomissements
Meropénème	Encéphalopathie, convulsions	Nausées, vomissements
Flucloxacilline	Convulsions	Nausées, vomissements
Pipéracilline/tazobactam	Encéphalopathie	Perturbations tests hépatiques



- Altération de la fonction rénale ou méthodes d'épuration extra-rénale (hémodialyse/hémodiafiltration).
- Patients avec infections sévères/choc septique ou brûlés à risque de présenter des altérations importantes des paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution, cinétique d'élimination).
- Traitement avec des doses ne correspondant pas aux posologies habituelles.

1.5. Temps des prélèvements sanguins-

- Les prélèvements devront être effectués lorsque l'équilibre pharmacocinétique (steady-state) sera atteint, soit à partir de la 3^{ème} dose (en général jour 2 à partir du début du traitement ou du dernier changement de posologie).
- Considérant les paramètres pharmacodynamiques des bêta-lactamines, le taux résiduel (prélevé 5 minutes avant la prochaine dose; y c. lors d'insuffisance rénale ou d'épuration extra-rénale) sera déterminant pour l'interprétation. Les taux au pic (1 heure après la fin de la perfusion) ne seront pas pratiqués de routine (mais uniquement sur indication spéciale, à définir de cas en cas; pas d'intervalle clairement défini).

1.6. Interprétation des résultats

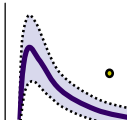
Antibiotiques à action « time-dependent » (efficacité dépendant du pourcentage de l'intervalle d'administration pendant lequel la concentration sanguine est supérieure à la CMI du pathogène impliqué) : l'objectif pour des infections sévères est d'obtenir des taux supérieurs à la CMI pendant toute la durée de l'intervalle inter-dose (taux résiduel supérieur à la CMI).

L'interprétation tiendra compte des résultats des taux (voir table ci-dessous) et des paramètres suivants : site de l'infection, degré d'immunosuppression, évolution de la fonction rénale et évolution clinique (réponse à la thérapie anti-infectieuse et tolérance au médicament) au moment du prélèvement.

Antimicrobien	CMI ₉₀ (libre)	% liaison	Taux résiduel minimal*	Taux résiduel maximal	Références
Amoxicilline	0.5 mg/L	20%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 8 mg/L	40 mg/L	EUCAST ¹ Tattevin et al
Céfépime	0.5 mg/L ²	20%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 2 mg/L²	15 mg/L	EUCAST ¹ Lamoth et al
Ceftazidime	1 mg/L ²	20%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 2 mg/L²	Inconnu	EUCAST ¹
Ceftriaxone	0.5 mg/L	90%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 8 mg/L	Inconnu	EUCAST ¹ Dailly et al
Ertapénème	0.5 (1) mg/L	90%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 5 (10) mg/L	Inconnu	EUCAST ¹
Imipénème	2 mg/L	20%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 2 mg/L	Inconnu (8 mg/L³)	EUCAST ¹
Meropénème	2 mg/L	2%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 2 mg/L		EUCAST ¹
Flucloxacilline	2 mg/L ⁴	95%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 40 mg/L	200 mg/L	EUCAST ¹ Rolinson et al
Pipéracilline/ tazobactam	8 mg/L	15-50%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 8 mg/L⁵	Inconnu (30 mg/L³)	EUCAST ¹

*Attention: en cas de bonne évolution clinique ou d'infection de faible gravité, des concentrations plus basses peuvent être acceptables !

Réf: ¹Valeurs minimales basées sur la CMI₉₀ des germes les plus fréquents selon « EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms », <http://www.mic.euca.org/>. Beaucoup de β-lactamines n'étant que très peu liées aux protéines plasmatiques (1-20%), le taux sanguin résiduel total a été considéré pour fixer le seuil minimal et maximal. Le taux minimal a été considéré comme égal à la concentration efficace sur >90% des germes sensibles aux β-lactamines considérées. Pour la ceftriaxone, l'ertapénème et la flucloxacilline, en raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques, la concentration minimale cible est obtenue ainsi: CMI_(totale) = CMI_(libre)/(100-%liaison).



²Si une infection à *Pseudomonas* est suspectée, un taux résiduel >8 mg/l peut être nécessaire (compte tenu de la CMI₉₀ de ces germes particuliers).

³Valeurs arbitraires, basées sur l'expérience au sein de notre institution. Pas d'association entre concentrations plasmatiques et effets toxiques documentée dans la littérature.

⁴Par analogie à l'oxacilline.

⁵Si une infection à *Pseudomonas* est suspectée, un taux résiduel >16 mg/l pourrait être nécessaire.

Sources : Tattevin P et al. *Clin Microb Inf* 2005;11(1):76-9, Lamoth F et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4360-7, Dailly E et al. *Thérapie* 2012;67(2):145-9 et Rolinson GN et al. *Br J Pharmacol*. 1965;25(3):638–50.

1.7. Adaptations posologiques

D'une manière générale, l'adaptation posologique s'effectue en tenant compte des paramètres individuels (résultats microbiologiques, évolution clinique, évolution de la fonction rénale, posologie actuelle).

L'adaptation s'effectuera en augmentant (si sous-dosage) ou en diminuant (si surdosage) la dose quotidienne initiale d'un palier ou éventuellement de deux paliers (voire en suspendant le traitement, selon résultats des taux) en se basant sur le tableau d'adaptation à la fonction rénale ci-dessus (§ 1.3.1). Les schémas suivants sont indicatifs chez les adultes:

Co-Amox. i.v.	Co-Amox. per os.	Céfépime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Ertapénème	Imipénème	Meropénème	Flucloxacilline	Pipéracilline/ tazobactam
6 x 2200 mg	2 x 1000 mg	3 x 2000 mg	3 x 2000 mg	2 x 2000 mg	1 x 1000 mg	4 x 1000 mg	3 x 2000 mg	6 x 2000 mg	4 x 4500 mg
4 x 2200 mg	3 x 625 mg	2 x 2000 mg	2 x 2000 mg	2 x 1500 mg	1 x 750 mg	4 x 750 mg	3 x 1000 mg	4 x 2000 mg	3 x 4500 mg
6 x 1200 mg	2 x 625 mg	2 x 1000 mg	1 x 2000 mg	1 x 2000 mg	1 x 500 mg	4 x 500 mg	2 x 1500 mg	3 x 2000 mg	4 x 2250 mg
4 x 1200 mg	1 x 625 mg	1 x 1000 mg	2000 mg / 48h	1 x 1000 mg	-	3 x 500 mg	2 x 1000 mg	3 x 1500 mg	3 x 2250 mg
3 x 1200 mg	1 x 312.5 mg	-	-	-	-	4 x 250 mg	3 x 500 mg	3 x 1000 mg	2 x 2250 mg
2 x 1200 mg	-	-	-	-	-	3 x 250 mg	2 x 500 mg	2 x 1000 mg	-
3 x 600 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 x 600 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dans tous les cas, l'adaptation posologique doit tenir compte de la fonction rénale (clearance de la créatinine) au moment du prélèvement pour la mesure du taux et au moment de l'adaptation posologique, si celle-ci s'est modifiée entre-temps.

Les recommandations suivantes sont proposées à titre indicatif. Chaque intervention s'effectuera en tenant compte de la situation clinique ou de la population particulière:

Taux appropriés (valeurs situées entre les seuils minimal et maximal indiqués ci-dessus, i.e. fourchette thérapeutique) :

Pas de changement de posologie. Éventuel contrôle des taux selon la situation (ex. : variations de la fonction rénale, changement de posologie, suspicion de toxicité).

En cas de valeur proche du seuil maximal ($\geq 80\%$) : taux de contrôle à 48-72 heures.

En cas de valeur proche du seuil minimal (100 -120%) : taux de contrôle à 48-72 heures, en cas de non-réponse au traitement anti-infectieux.

Taux élevés :

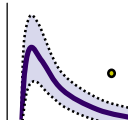
TOUT D'ABORD, RECHERCHER DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES POUVANT AUGMENTER LES CONCENTRATIONS SANGUINES DES BETA-LACTAMINES (VOIR TABLE CI-DESSOUS).

En absence de signes de toxicité : diminution de la dose quotidienne par paliers.

- Un palier : pour des taux entre 100 – 150% du seuil maximal.
- Deux paliers : pour des taux entre 150 – 200% du seuil maximal.
- Fenêtre thérapeutique (durée établie en fonction du suivi des taux et de l'évolution clinique) : pour des taux $\geq 200\%$ du seuil maximal.

Taux de contrôle au « steady state » (3^{ème} dose à partir du changement ; en général jour 2 à partir du changement de posologie).

En présence de signes compatibles avec une toxicité médicamenteuse : interruption du traitement antibiotique. Prélèvements de contrôle quotidiens pour suivi de la cinétique des taux jusqu'à la disparition de



la symptomatologie. En l'absence de traitement antimicrobien alternatif, l'antibiotique en question pourra être réintroduit après la normalisation documentée ou présumée des taux à une dose adaptée en fonction des conditions du moment (évolution clinique, fonction rénale) et de la valeur du taux mesurée ainsi que de la posologie en cours lors du surdosage.

Taux insuffisants :

En cas de non-réponse au traitement anti-infectieux : augmentation de la posologie par paliers :

- Un palier : pour des taux ente 50 – 100% du seuil minimal/de la CMI documentée.
- Deux paliers : pour des taux entre 10 – 50% du seuil minimal/de la CMI documentée.

ET

- Augmentation de la durée de perfusion (en général de 30 à 120 min).

ET

- Taux de contrôle au « steady state » (3^{ème} dose à partir du changement ; en général jour 2 à partir du changement de posologie).

En cas de réponse clinique à une infection microbiologiquement documentée :

- Un palier : pour des taux ente 50 – 100% de la CMI.
- Deux paliers : pour des taux entre 1 – 50% de la CMI.

ET

- Augmentation de la durée de perfusion (en général de 30 à 120 min).

ET

- Taux de contrôle au « steady state » (3^{ème} dose à partir du changement ; en général jour 2 à partir du changement de posologie).

En cas de réponse clinique à une infection non documentée microbiologiquement :

- pas d'adaptation posologique
- suivi de la réponse clinique : nouvelle mesure des taux en cas de réactivation des symptômes/signes d'infection.

Interactions

Le tableau ci-dessous mentionne l'interaction la plus courante pouvant être rencontrée dans la pratique du TDM des beta-lactamines. La liste n'est toutefois pas exhaustive et un contrôle régulier de nouvelles données de la littérature reste indispensable au cas par cas.

De plus, il est aussi important de savoir que les beta-lactamines peuvent avoir des effets sur d'autres médicaments (ex: augmentation du risque de saignements sous anticoagulants, inactivation des aminoglycosides, etc.) sans que ceci conduise pour autant à une modification des concentrations sanguines des beta-lactamines (ces interactions n'ayant pas d'implications directes pour le TDM ne sont pas mentionnées ici). Les fiches cliniques TDM individuelles renseignent davantage.

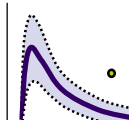
Effet sur les taux de beta-lactamines	Médicaments à l'origine de l'interaction	Recommandations
Augmentation des taux	- Certains uricosuriques (notamment le probénécide) ^a	Ajuster les doses de beta-lactamines

Mécanisme :

^a Inhibition du transporteur OAT (dont les pénicillines et carbapénèmes sont substrats)

Sources : Lexi-Interact. Uptodate online. <http://www.uptodate.com/> [consulté le 23.10.2013] ; Compendium suisse des médicaments online. <http://www.kompendium.ch/> [consulté le 23.10.2013] ; Pubmed. <http://www.pubmed.gov/> [recherches effectuées le 23.10.2013].

NB : Les **Recommandations générales TDM de la CPM** (Commission permanente des médicaments) sont disponibles sur l'intranet du CHUV (sous : *Recommandations de prescription > Thèmes particuliers*, à l'adresse <http://intranet/cpm>) et réfèrent certains **intervalles thérapeutiques établis**.



2. ANTIFONGIQUES

2.1. Indications au traitement

- Fluconazole (Diflucan®)

- Traitement des candidoses des muqueuses et invasives par des germes sensibles.
- Traitement de la cryptococcose.
- Prophylaxie antifongique (neutropénie prolongée, chirurgie digestive compliquée, transplantation hépatique).

- Itraconazole (Sporanox®)

- Traitement des candidoses oro-pharyngées et systémiques.
- Traitement des aspergilloses.

- Posaconazole (Noxafil®)

- Traitement des infections fongiques invasives chez l'adulte présentant une résistance ou une intolérance aux traitements standards : fusariose, chromoblastomycose, mycétomes, coccidioidomycose, mucormycose, aspergillose.
- Prophylaxie antifongique (neutropénie prolongée/transplantation hématopoïétique allogénique ou transplantation d'organe solide).

- Voriconazole (V-Fend®)

- Traitement de sauvetage des candidoses des muqueuses et invasives par des germes sensibles (en cas de résistance au ou échec du fluconazole).
- Traitement de l'aspergillose invasive.
- Prophylaxie antifongique (neutropénie prolongée/transplantation hématopoïétique allogénique ou transplantation d'organe solide).

- Anidulafungine (Ecalta®)

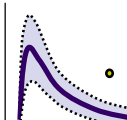
- Traitement des candidémies et des formes invasives de candidose chez les patients adultes non neutropéniques.

- Caspofungine (Cancidas®)

- Traitement empirique en cas de suspicion d'une mycose invasive chez les patients présentant une fièvre neutropénique persistante d'origine inexpliquée.
- Traitement de première ligne d'une candidose invasive/candidémie ou d'une candidose localisée (œsophagienne et oropharyngée, en particulier les formes réfractaires au traitement par des azoles).
- Traitement de sauvetage d'une aspergillose invasive après échec d'autres traitements reconnus.

2.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

	Mode d'administration	Taux de liaison aux protéines plasmatiques	Mode d'élimination	Demi-vie plasmatique (heures)
Fluconazole (Diflucan®)	i.v. / p.o.	10%	Rénale (75%)	30
Itraconazole (Sporanox®)	i.v. / p.o.	>99%	Hépatique Interactions	40
Posaconazole (Noxafil®)	p.o.	98%	Hépatique Interactions	35
Voriconazole (V-Fend®)	i.v. / p.o.	60%	Hépatique Interactions	6
Anidulafungine (Ecalta®)	i.v.	>99%	Dégradation peptidases	24 (phase β) 45 (phase γ)
Caspofungine (Cancidas®)	i.v.	97%	Hépatique Interactions	10 (phase β) 45 (phase γ)



2.3. Posologie (recommandations pour dosages thérapeutiques lors d'infections invasives ; pas pour des infections superficielles, ni pour des prophylaxies)

	Adultes	Nouveau-né	Enfants (> 1 mois)	Adaptation à fct rénale (CL _{CRT} < 50 ml/min)	Adaptation à fct hépatique ^a
Fluconazole	400 mg 1x/j	12 mg/kg 1x/j dès 14 jours de vie	6-12 mg/kg 1x/j ^b	50% de la dose ^c	Pas de données
Itraconazole i.v.	200 mg 1x/j ^d	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Aucune ^{e,f}	Pas de données
Itraconazole p.o.	200 mg 2x/j	Pas de recommandation	5-10 mg/kg 1x/j Max: 400 mg/j	Aucune ^{e,f}	Pas de données
Posaconazole	400 mg 2x/j ou 200 mg 4x/j	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Aucune ^{e,f}	Pas de données
Voriconazole i.v.	4 mg/kg 2x/j ^g	Pas de recommandation	Aspergillose inv.: 4 mg/kg 2x/j Candidémie, etc.: 3-4 mg/kg 2x/j	Privilégier forme orale ^e	50%
Voriconazole p.o.	200 mg 2x/j ^g	Pas de recommandation	2-12 ans: 7 mg/kg 2x/j ^g >12 ans/<40 kg: 100 mg 2x/j ^g >12 ans/>40 kg: 200 mg 2x/j ^g	Aucune ^{e,f}	50%
Anidulafungine	100 mg 1x/j ^h	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Aucune ^{e,f}	Pas d'adaptation
Caspofungine	50 mg 1x/j ⁱ	2 mg/kg 1x/j ⁱ	50 mg/m ² 1x/j ⁱ	Aucune ^{e,i}	35 mg 1x/j ^{k,i}

^a Cirrhose Child-Pugh B – C (i.e. altération modérée à sévère de la fonction hépatique).

^b Dose de charge (premières 24h): 10 mg/kg q 48/72 h. Brammer KW. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(4):325-9. Steinbach WJ. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):895-915.

^c En cas d'hémodialyse: 100% de la dose, après dialyse. En cas d'hémodiafiltration: 150 à 200% de la dose (i.e. 600-800 mg 1x/j chez l'adulte).

^d Dose de charge (premiers 2-4 jours): 200 mg 2x/j.

^e En cas d'hémodialyse, pas d'adaptation de la posologie.

^f En cas d'hémodiafiltration, pas d'adaptation de la posologie pour voriconazole et caspofungine. Pas de données pour le posaconazole.

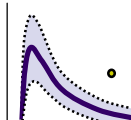
^g Dose de charge (premières 24h): i.v. = 6 mg/kg 2x/j (7 mg/kg 2x/j < 12 ans) et p.o. = 400 mg 2x/j (2-12 ans: 10 mg/kg 2x/j; >12 ans/<40 kg: 200 mg 2x/j; >12 ans/>40 kg: 400 mg 2x/j). Dose de charge identique en cas d'altération de la fonction hépatique

^h Dose de charge (premières 24h): 200 mg en dose unique

ⁱ Dose initiale (premières 24h): 70 mg 1x/j (1 mg/kg en néonatalogie ou 70 mg/m² en pédiatrie). Dose de charge identique en cas d'altération de la fonction hépatique.

^j Ou considérer un switch par l'anidulafungine.

Sources : Compendium Suisse des Médicaments 2013 online; The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012 ; Shann F., Drug doses, 15th Ed., 2010; Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Lexicomp), 20th Ed., 2013; Dosage adaptation of anti-infective drugs in continuous renal replacement therapy, site intranet PCL : <http://www.crrt.ch/>, Trotman RL et al. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1159-66, Pea F et al. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(12):997-1038, Muhl E. *Mycoses* 2005;48(suppl 1):56-60, Pappas PG et al. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503-535, autres références mentionnées en note.



2.4. Indications à la mesure des taux sanguins

- Suspicion de sous-dosage (non-réponse clinique à la thérapie antifongique)
- Suspicion de surdosage, p.ex. signes compatibles avec une toxicité médicamenteuse :

	Signes de toxicité neurologique	Autres signes de toxicité
Fluconazole	-	Perturbation tests hépatiques *, Prolongation du QT
Itraconazole	Céphalées, vertiges*	Perturbation tests hépatiques *, Prolongation du QT, oedèmes
Voriconazole	Troubles visuels, Hallucinations, Encéphalopathie, Myoclonies	Perturbation tests hépatiques *, Prolongation du QT
Posaconazole	-	Perturbation tests hépatiques *, Prolongation du QT
Anidulafungine	Céphalées, confusion*	Perturbation tests hépatiques *
Caspofungine	-	Perturbation tests hépatiques *, Rash (histamine-réaction), Fièvre

* Pas nécessairement concentration-dépendante

- Altération de la fonction rénale (fluconazole), méthodes d'épuration extra-rénale (hémodialyse/hémodiafiltration) ou altération de la fonction hépatique (caspofungine, itraconazole, posaconazole et voriconazole).
- Patients atteints d'infection sévères/choc septique ou brûlés à risque de présenter des altérations importantes des paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution, cinétique d'élimination).
- Traitement avec des doses ne correspondant pas aux posologies habituelles.

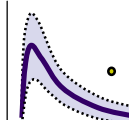
2.5. Temps des prélèvements sanguins

- Les prélèvements devront être effectués lorsque l'équilibre pharmacocinétique (steady-state) sera atteint, soit en général jour 5-7 à partir du début du traitement ou du dernier changement de posologie.
- Considérant les paramètres pharmacodynamiques des antifongiques et les aspects liés à la faisabilité des prises de sang et la précision des temps de prélèvement, le taux résiduel (prélevé 5 minutes avant la prochaine dose) sera déterminant pour l'interprétation. Les taux au pic (1 heure après la fin de la perfusion) ne seront pas pratiqués de routine (mais uniquement sur indication spéciale, à définir de cas en cas; pas d'intervalle clairement défini).

2.6. Interprétation des résultats

L'interprétation tiendra compte des résultats des taux (voir table ci-dessous) et des paramètres suivants : site de l'infection, degré d'immunosuppression, évolution de la fonction rénale/hépatique et évolution clinique (réponse à la thérapie anti-infectieuse et tolérance au médicament) au moment du prélèvement.

Antimicrobien	CMI ₉₀ (libre)	% liaison	Taux résiduel minimal*	Taux résiduel maximal	Références
Fluconazole	2 mg/L	10%	> CMI _(totale) , si documentée Sinon: 8 mg/L	Inconnu (25 mg/L¹)	EUCAST ² Summers et al. ² Goodwin et al. ²
Itraconazole	-	>99%	> CMI _(totale) , si documentée Sinon: 1 mg/L³	Inconnu	Dominguez-Gil et al. ³
Posaconazole	-	98%	> CMI _(totale) , si documentée Sinon: 1 mg/L	Inconnu	Walsh TJ et al. ⁴
Voriconazole	1 mg/L	60%	> CMI _(totale) , si documentée Sinon: 2 mg/L	5 mg/L	Pascual et al. ⁵
Anidulafungine	0.125 mg/L	>99%	> CMI _(totale) , si documentée Sinon: 5 mg/L⁷	Inconnu	EUCAST ²
Caspofungine	-	97%	> CMI _(totale) , si documentée Sinon: 1 mg/L⁷	Inconnu (10 mg/L⁸)	Pfaller et al. Diekema et al. Kuti et al. ⁶



***Attention:** en cas de bonne évolution clinique ou d'infection de faible gravité, des concentrations plus basses peuvent être acceptables.

Réf: ¹Valeurs arbitraires, basées sur l'expérience au sein de notre institution. Pas d'association entre concentrations plasmatiques et effets toxiques documentée dans la littérature.

²Valeurs minimales basées sur la CMI₉₀ de *Candida* et *Aspergillus* selon « EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms », <http://www.mic.euca.org/>. Pour de nombreux antifongiques, en raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques, la concentration minimale cible est obtenue ainsi: CMI_{libre} / (100-%liaison). Summers KK, et al. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(6): 753-64 et Goodwin ML, et al. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1): 17-25; ne mentionnent par contre pas de taux cibles.

³Concentration à prendre en compte pour cette cible = somme des concentrations d'itraconazole et d'hydroxy-itraconazole (métabolite actif); sinon, >0.5 mg/L est suffisant. Dominguez-Gil Hurlé A, et al, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl. 7):97-106.

⁴Taux des réponses = 75% pour des taux moyens ≥ 1.25 mg/L. Walsh TJ et al, *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2-12.

⁵Valeurs observées au CHUV par Pascual A, et al. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):201-11. En cas de traitement prophylactique, un taux résiduel >1 mg/L est suffisant.

⁶Valeurs minimales établies sur la base des CMI de 99% des souches de *Candida* et champignons filamenteux (selon Diekema DJ, et al. *J Clin Microbiol.* 2003;41(8):3623-6 et Pfaller MA, et al. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1735-45 et Kuti EL, et al. *Expert Opin Metab. Toxicol.* 2010; 6(10):1287-1300).

⁷Si une endocardite à *Candida* est suspectée, un taux résiduel >5mg/l peut être nécessaire (i.e. pour obtenir une concentration résiduelle libre supérieure à la CMI, en considérant que la fraction non liée aux protéines plasmatiques correspond à 1% ou 3% de la concentration totale, respectivement).

⁸Valeurs arbitraires, basées sur l'expérience au sein de notre institution. Comme aucune association entre concentrations plasmatiques et effets toxiques n'a été rapportée dans la littérature, des concentrations sanguines résiduelles jusqu'à 10 mg/l peuvent être visées lors du traitement d'une endocardite à *Candida*

2.7. Adaptations posologiques

D'une manière générale, l'adaptation posologique s'effectue en tenant compte des paramètres individuels (résultats microbiologiques, évolution clinique, évolution fonction rénale et hépatique, posologie actuelle). L'adaptation s'effectuera en augmentant (si sous-dosage) ou en diminuant (si surdosage) la dose quotidienne initiale d'un palier ou éventuellement de deux paliers (voire en suspendant le traitement, selon résultats des taux). Les schémas suivants sont indicatifs chez les adultes:

Fluconazole	Itraconazole i.v. / per os	Posaconazole thérapeutique	Posaconazole prophylactique	Voriconazole i.v.	Voriconazole per os	Anidulafungine	Caspofungine
800 mg 1x/j	400 mg 2x/j	300 mg 4x/j	300 mg 4x/j	8 mg/kg 2x/j	400 mg 2x/j	200 mg 1x/j	70 mg 1x/j
600 mg 1x/j	300 mg 2x/j	200 mg 4x/j	200 mg 4x/j	6 mg/kg 2x/j	300 mg 2x/j	150 mg 1x/j	50 mg 1x/j
400 mg 1x/j	200 mg 2x/j	150 mg 4x/j	150 mg 4x/j	4 mg/kg 2x/j	250 mg 2x/j	100 mg 1x/j	35 mg 1x/j
200 mg 1x/j	100 mg 2x/j	100 mg 4x/j	100 mg 4x/j	3 mg/kg 2x/j	200 mg 2x/j	50 mg 1x/j	-
100 mg 1x/j	100 mg 1x/j	50 mg 4x/j	50 mg 4x/j	2 mg/kg 2x/j	150 mg 2x/j	-	-
-	-	-	-	1 mg/kg 2x/j	100 mg 2x/j	-	-

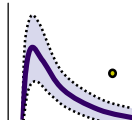
Dans tous les cas, l'adaptation posologique doit tenir compte de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et hépatique au moment de la mesure du taux et au moment de l'adaptation posologique, si celles-ci se sont modifiées entre-temps.

Les recommandations suivantes sont indicatives. Chaque intervention s'effectuera en tenant compte de la situation clinique ou de la population particulière:

Taux appropriés (valeurs situées entre les seuils minimal et maximal) :

Pas de changement de posologie. Eventuel contrôle des taux selon la situation (ex. : variations de la fonction rénale ou hépatique, changement de posologie, suspicion de toxicité).

En cas de valeur proche du seuil maximal ($\geq 80\%$) : taux de contrôle à 48-72 heures.



En cas de valeur proche du seuil minimal (100 -120%) : taux de contrôle à 48-72 heures, en cas de non-réponse au traitement anti-infectieux.

Taux élevés :

TOUT D'ABORD RECHERCHER DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POUVANT AUGMENTER LES CONCENTRATIONS SANGUINES DES AZOLES (VOIR TABLE CI-DESSOUS)

En absence de signes de toxicité : diminution de la dose quotidienne par paliers selon schéma :

- Un palier : pour des taux ente 100 – 150% du seuil maximal.
- Deux paliers : pour des taux entre 150 – 200% du seuil maximal.
- Fenêtre thérapeutique :pour des taux $\geq$ 200% du seuil maximal.

ET

- Taux de contrôle au « steady state » (en général 5-7 jours après le changement de posologie).

En présence de signes compatibles avec une toxicité médicamenteuse : interruption du traitement antibiotique. Prélèvements de contrôle quotidiens pour suivi de la cinétique des taux jusqu'à la disparition de la symptomatologie. En l'absence de traitement antimicrobien alternatif, l'antifongique en question pourra être réintroduit après la normalisation documentée ou présumée des taux à une dose adaptée en fonction des conditions du moment (évolution clinique, fonction rénale et/ou hépatique) et de la valeur du taux mesurée ainsi que de la posologie en cours lors du surdosage.

Taux insuffisants :

TOUT D'ABORD, RECHERCHER DES FACTEURS INFLUENCANT L'ABSORPTION ET/OU DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES QUI PEUVENT DIMINUER LES CONCENTRATIONS SANGUINES DES AZOLES (VOIR TABLES CI-DESSOUS).

En cas de non-réponse au traitement anti-infectieux : augmentation de la posologie par paliers :

- Un palier : pour des taux ente 50 – 100% du seuil minimal/CMI si documentée.
- Deux paliers : pour des taux entre 10 – 50% du seuil maximal/CMI si documentée.

ET

- Taux de contrôle au « steady state » (en général 5-7 jours après le changement de posologie).

En cas de réponse clinique à une infection microbiologiquement documentée :

- Un palier : pour des taux ente 50 – 100% de la CMI.
- Deux paliers : pour des taux entre 1 – 50% de la CMI.

ET

- Taux de contrôle au « steady state » (en général 5-7 jours après le changement de posologie).

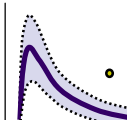
En cas de réponse clinique à une infection non documentée microbiologiquement :

- pas d'adaptation posologique.
- suivi de la réponse clinique : nouvelle mesure des taux en cas de réactivation des symptômes/signes d'infection.

Absorption

L'absorption orale de la majorité des médicaments anti-infectieux peut varier en fonction de la prise simultanée de nourriture et/ou du pH gastrique. Cette variation de la biodisponibilité peut atténuer, voire – plus rarement – renforcer l'effet du médicament. Le tableau ci-dessous résume ces effets pour les antifongiques azolés :

Antifongique	Nourriture	Antiacides	Recommandation de prise orale
Fluconazole	Pas d'influence	Pas d'influence	Pendant le repas
Itraconazole	La prise simultanée d'itraconazole et d'un repas complet <u>augmente</u> la biodisponibilité de l'itraconazole	Absorption <u>diminuée</u> en cas d'augmentation du pH gastrique	Capsules: juste après le repas Suspension: à jeun



Posaconazole	La prise simultanée de posaconazole et de repas riches en graisses <u>augmente</u> l'AUC de posaconazole	Absorption <u>diminuée</u> en cas d'augmentation du pH gastrique	- Pendant le repas ou avec complément riche en graisses - L'utilisation concomitante des antagonistes des récepteurs H ₂ et des IPP doit être évitée
Voriconazole	La prise simultanée de voriconazole et de repas très riches en graisses <u>réduit</u> la C _{max} et l'AUC de voriconazole	Pas d'influence	À jeun

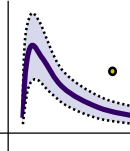
Sources : Compendium suisse des médicaments 2013 online. <http://www.kompndium.ch/> ; Médicaments anti-infectieux : influence de l'alimentation. pharmManuel 2008 online.

Interactions

Le tableau ci-dessous mentionne les interactions les plus courantes pouvant être rencontrées dans la pratique du TDM des antifongiques. La liste n'est toutefois pas exhaustive et un contrôle régulier de nouvelles données de la littérature reste indispensable au cas par cas.

De plus, il est aussi important de savoir que les antifongiques peuvent avoir des effets sur l'action de nombreux autres médicaments, sans que ceci conduise pour autant à une modification des concentrations sanguines des antifongiques (ces interactions ne sont pas mentionnées ici).

Effet sur les taux d'antifongiques	Médicaments à l'origine des ces interactions	Recommandations
Augmentation des taux d'itraconazole ^a	- Nombreux médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (amiodarone, cimétidine, diltiazem, vérapamil, clarithromycine, érythromycine, anti-HIV PI, autres azoles, etc.)	Ajuster les doses d'itraconazole ou considérer un changement de traitement
Augmentation des taux de voriconazole ^a	- Amiodarone - Co-trimoxazole - Fluconazole, kétoconazole - Efavirenz, etravirine - Certains AINS (ibuprofène, indométacine, ac. méfénamique) - Irbesartan, losartan - Oméprazole, esoméprazole - 5-Fu - Nilotinib, sorafenib	Ajuster les doses de voriconazole ou considérer un changement de traitement
Augmentation des taux de caspofungine ^b	- Ciclosporine	Ajuster les doses de caspofungine ou considérer changement de ttt.
Diminution des taux d'itraconazole	- Médicaments inducteurs du CYP3A4 (carbamazépine, dexaméthasone, efavirenz, nevirapine, phenobarbital, phénytoïne, rifampicine, etc.)	Ajuster les doses d'itraconazole ou considérer un changement de traitement
Diminution des taux de voriconazole	- Certains antiépileptiques (carbamazépine ^{c,d} , phénytoïne ^{c,d} , phénobarbital ^c) - Rifampicine ^{c,d} - Ritonavir ^{c,d} , lopinavir ^d - Aprépitane ^{c,e}	Ajuster les doses de voriconazole ou considérer un changement de traitement
Diminution des taux de caspofungine ^f	- Phénytoïne, carbamazépine - Rifampicine - Névirapine, efavirenz - Dexaméthasone	Augmentation de la dose journalière à 70 mg 1x/j (70 mg/m ² 1x/j en pédiatrie)



Mécanisme :

- a Inhibition du CYP2C9 (voie de métabolisation du voriconazole) par des co-médications
- b Compétition au niveau des transporteurs OATP1B1 (dont la casprofungine est substrat) par la ciclosporine (réduction du transport hépatique de la casprofungine)
- c Induction du CYP2C9 (voie de métabolisation du voriconazole) par des co-médications
- d Induction du CYP2C19 (voie de métabolisation du voriconazole) par des co-médications
- e Également inhibiteur du CYP3A4 => effet net difficile à estimer
- f Induction du CYP3A4 pour tous + compétition au niveau des transporteurs OATP1B1 avec la rifampicine (dont la casprofungine est substrat)

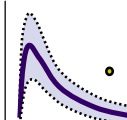
Sources : Lexi-Interact. Uptodate online. <http://www.uptodate.com/> [consulté le 23.10.2013] ; Compendium suisse des médicaments online. <http://www.kompendium.ch/> [consulté le 23.10.2013] ; Pubmed. <http://www.pubmed.gov/> [recherches effectuées le 23.10.2013].

Pharmacogénétique

En cas de taux anormalement élevés ou bas, sous une posologie recommandée et en l'absence de facteurs influençant l'absorption orale et d'interactions médicamenteuses, une demande de génotypage (recherche du génotype CYP2C19 allèle 17, correspondant aux métaboliseurs ultra-rapides) ou de phénotypage peut être effectuée. Cette analyse nécessite le prélèvement de 9 ml de sang complet (tube EDTA-K) et est effectuée par l'Unité de Biochimie et Psychopharmacologie Clinique du Centre des Neurosciences Psychiatriques à Cery, qui doit être contactée avant l'analyse (Tél.: 021 643 64 38 ; e-mail Chin.Eap@chuv.ch).

Le sang non centrifugé peut être envoyé par courrier A à température ambiante accompagné du bon de demande d'analyse (disponible sur le site intranet du CHUV : fichier des examens, « génotypage cytochrome P450 2C19 »). L'analyse est remboursée par l'assurance maladie de base (200 points OFAS pour 1 génotypage). LE PATIENT DOIT AVOIR ETE INFORME ORALEMENT ET AVOIR SIGNE UNE FEUILLE DE CONSENTEMENT A EFFECTUER L'ANALYSE GENETIQUE (disponible sur le site intranet du CHUV : fichier des examens).

NB : Les **Recommandations générales TDM de la CPM** (Commission permanente des médicaments) sont disponibles sur l'intranet du CHUV (sous : *Recommandations de prescription > Thèmes particuliers*, à l'adresse <http://intranet/cpm>) et référencent certains **intervalles thérapeutiques établis**.



3. AUTRES ANTI-INFECTIEUX

3.1. Aminoglycosides et glycopeptides

Ces médicaments, mesurés en routine par le Laboratoire de Chimie clinique, sont présentés dans les **Recommandations générales TDM de la CPM** (Commission permanente des médicaments). Elles sont disponibles sur l'intranet du CHUV (sous : *Recommandations de prescription* > *Thèmes particuliers*, à l'adresse <http://intranet/cpm>) et réfèrent notamment les **intervalles thérapeutiques établis**.

Toutes ces informations ne sont pas répétées ici, mais le tableau suivant résume les contextes d'utilisation de ces médicaments:

Schéma	Doses	Fréq.	Cibles ^a
Traditionnel	Standards: - amikacine: 5-7 mg/kg - gentamicine/tobramycine: 2 mg/kg - vancomycine: 15 mg/kg	2-3x/j ^b	Résiduel: - amikacine: < 5 mg/l ; - gentamicine/tobramycine: < 1 mg/l - vancomycine: 10-15 mg/l ^c Pic: 10-12xCMI si documenté, ou: - amikacine: 18-25 mg/l - gentamicine/tobramycine: 6-8 mg/l - vancomycine: pas nécessaire
Dose unique ^d	Hautes: - amikacine: 12-20 mg/kg - gentamicine/tobramycine: 5-10 mg/kg	1x/j	Résiduel: - amikacine < 1.5 mg/l - gentamicine/tobramycine < 0.5 mg/l Pic: 10-12x CMI si documenté, ou: - amikacine: 35-55 mg/l - gentamicine/tobramycine: 20-25 mg/l ^e
Synergique (endocardite)	Faibles: - gentamicine: 3 mg/kg	1x/j ^f	Résiduel (seul): - gentamicine: < 1 mg/l

^a Pour les aminoglycosides, le pic renseigne sur l'efficacité et le résiduel sur la toxicité; pour la vancomycine, le résiduel renseigne tant sur l'efficacité que sur la toxicité.

^b En cas d'IR, espacer les doses.

^c Si i.v. continue, viser 15-25 mg/l; en cas d'infection à MRSA, viser un résiduel de 15-20 mg/l.

^d Pas possible si IR.

^e Pour patients mucoviscidosiques, viser un pic de 25-35 mg/l.

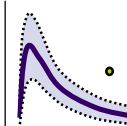
^f Alternative: 1 mg/kg 3x/j.

3.2. Divers

De nombreux autres anti-infectieux sont également mesurables par le Laboratoire de Pharmacologie clinique du CHUV, dans le cadre d'un TDM encore en cours d'investigation. Le cas de ces médicaments n'est donc pas détaillé dans ce document.

Le tableau ci-dessous fourni malgré tout quelques premiers éléments d'aide à l'interprétation des éventuelles concentrations mesurées chez certains patients complexes:

Antimicrobien	CMI ₉₀ (libre)	% liaison	Taux résiduel minimal	Taux résiduel maximal	Références
Ciprofloxacine	1 mg/L	20-40%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 2 mg/L	Inconnu	EUCAST ¹
Colistine	2 mg/L ²	0%	> CMI _(totale) si documentée Sinon: 2 mg/L ²	Inconnu	EUCAST ¹ Dudhani et al ² Willi-Robatet et al ³
Daptomycine	1 mg/L	90%	> CMI _(totale) (toujours documentée)	20 mg/l ²	Bhavnani et al ⁴



Réf: ¹Valeurs minimales basées sur la CMI₉₀ de la plupart des microorganismes sensibles selon « EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms », <http://www.mic.eucast.org/>. En cas de liaison aux protéines plasmatiques, la concentration minimale cible est obtenue ainsi: CMI_{libre}/(100-%liaison).

²Si une infection à *Pseudomonas* est suspectée, un taux résiduel >4 mg/l peut être nécessaire (compte tenu de la CMI₉₀ de ces germes particuliers). Dudhani RV et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(3):1117-1124.

³Pour les adaptations de doses à la fonction rénale, se référer à Willi-Robatel C., Buclin T. Adaptation de la Colistine à la fonction rénale révision 2012 (document interne CHUV).

⁴Par prudence, sur la base de Bhavnani SM et al. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1568-74.

Document établi par : Frédéric Lamothe, Andres Pascual, Frédéric Tissot, Maladies Infectieuses ; Nicolas Widmer, Marine Berrué, Pharmacologie clinique; Anne Fournier-Henry, Pharmacie.

Document validé par : Oscar Marchetti, Maladies Infectieuses ; Haithem Chtioui et Thierry Buclin, Pharmacologie Clinique.

Mise en vigueur : 1^{er} octobre 2008. Mise à jour : 3 décembre 2013.