

CAS CLINIQUE

EPU LA RABTA 25 JUIN 2010

Dr Mokline Amel

Service Réa Brulés. CHU Ben Arous

Les Vendredis de la Réanimation

Motif d'hospitalisation

- Mr A.H 32 ans
- Transféré le 21 Aout 2009 de la Clinique El Farabi pour:
Syndrome de Leyll

Histoire

- ATCD de schizophrénie depuis 7 ans sous :
 - Clomipramine
 - Lamotrigine (lamictal) (introduit 1 mois avant la symptomatologie)
 - Zyprexa
- Depuis le 1^{er} Aout:
 - Décollement épidermique: face, tronc et les 4 membres
- Prise en charge initiale Hôpital régional:
 - Soins locaux
 - Antibiothérapie empirique: Rocephine 2g/j
 - Corticothérapie: methyl prednisolone 60mg/j

Histoire

Le 17/08/2010: Transfert clinique El Farabi

- **Examen:** - 38.6 °C, TA 120/70 mm Hg,
 - Eupnéique avec SpO2 à 100%
 - Lésions: face, tronc, périnée (SCB= 40%)

- **Biologie:** GB 14100/mm; CRP 196 mg/l

- - Soins locaux
 - Antibiothérapie empirique: Augmentin/Oflocet
 - Corticothérapie: Méthyl prednisolone 60mg/j

Le 21/08/2010: Transfert en réanimation des brûlés

- **Examen:** - 37.6 °C,
 - TA 140/70 mm Hg,
 - Eupnéique avec SpO2 à 100%
 - Lésions partiellement cicatrisées face, tronc et complètement cicatrisées au niveau des membres

- **Biologie:** GB 11900/mm³; PCT 0.76 mg/l
Fct rénale et hépatique: normal

- Arrêt antibiothérapie et corticothérapie
- Enquête pharmacologique: imputabilité de Lamictal dans le Sd de Leyll
- Poursuite des soins locaux

- A J3 (23/08/09):
 - 38,8°C ; GB 11700
 - Etat hémodynamique et respiratoire stables
 - Radio pulmonaire: normal
 - ECBU: négatif
 - Hémoc: + germe en cours d'identification
 - Prélèvement cutané: ED: quelques leucocytes altérés, rares BGN, quelques cocci à Gram positif en amas

Quel est votre diagnostic?
Antibiothérapie?

Les Vendredis de la Réanimation

Bilan

- GB 11700, Hb 10.9 g/dl, VGM 80 fl , Plaquettes 426000
- **PCT 2.13 mg/l**

- Na+ 137 mmol/l ; K+ 3.9mmol/l
- Cl- 105 mmol/l
- HCO₃⁻ 23 mmol/l
- Glycémie 6.4 mmol/l
- Urée 4.18 mmol/l
- Créat 72.2 μmol/l
- **Lactate: 3.5 mmol/l** (VN: 0.5- 2.2 mmol/l)

- Créat urinaire: 8.33 mmol/l Diurèse 1800ml/24h
- Urée urin 135 mmo/l
- Na+ urin 127 mmol/l
- K+ urin 26.5 mmol/l

- **Prélèvement nasal + rectal: absence de BMR**

➤ **Diagnostic évoqué**

Sepsis à Staphylocoque aureus Meti-R (SARM) à pe cutanée

➤ **Antibiothérapie choisi:**

Poids 74 kg/j CI créatinine 144 ml/mn

Vancomycine 3g/24h en continu + Gentamycine 320 mg/j en 30 minutes

Evolution

- Bactériologie: Hémoculture et prélèvement cutané: positifs à SARM
- Poursuite de l'antibiothérapie pour une durée de 12 jours (soit arrêt le 03/09/10) avec bonne évolution
- A J19 (08/09/09): Détresse respiratoire avec état de choc
 - Intubation et ventilation mécanique+ Noradrénaline 2mg/h (après optimisation du remplissage)

- Rx pulmonaire: opacités alvéolaires à droite
- P/F à 300
- PDP: ED: présence de leucocytes altérés, quelques BGN, rares cocci à Gram positif en amas

A ce stade

Quel est votre diagnostic?

Antibiothérapie?

Les Vendredis de la Réanimation

Bilan

- GB 15600, Hb 10.9 g/dl, VGM 80 fl
- Plaquettes 156000
- **PCT 7.65 mg/l**

- Na⁺ 131 mmol/l
- K⁺ 3.9mmol/l
- Cl⁻ 95 mmol/l
- HCO₃⁻ 18 mmol/l
- Glycémie 6.94 mmol/l
- Urée 6.94 mmol/l
- Créat 88 µmol/l
- **Lactate 5,7 mmol/l** (VN: 0.5- 2.2 mmol/l)

- Créat urinaire: 10.28 mmol/l Diurèse 1200ml/24h
- Urée urin 248 mmo/l
- Na⁺ urin 81 mmol/l
- K⁺ urin 60 mmol/l

A ce stade

- PAVM à *Acinetobacter Baumanii* et/ou *pseudomonas aéruginosa* compliquée d'état de choc septique
- Antibiothérapie choisi:

Poids 65 kg/j Cl créatinine 96.6 ml/mn

Imipénème 1g x 4/J + Amikacine 1.6 g/J (25 mg/kg) sur 30 minutes

Evolution

A H48 du traitement (le 10/09/10)

- 38.5 - 39.5°C; GB 22400; PCT 22 mg/l
- Is rénale aigue : créatinine 320 $\mu\text{mol/l}$ diurèse 1L/24H
urée 24 mmol/l
- Dépendance aux catécholamines: Noradrénaline (4mg/h)
- Rx thorax: aggravation des images radiologiques ; P/F 200

Les Vendredis de la Réanimation

Diagnostic

ET

Options thérapeutiques?

Diagnostic § options thérapeutiques?

- PAVM à Acinetobacter Baumannii Multi-résistant → Ajout de la Colimycine en IV (adaptée à la clairance de la créatinine)
- Manœuvres de recrutement de SDRA
- Diurétiques et/ou CVVHD
- Corticothérapie à dose substitutive

Evolution

- Amélioration des échanges gazeux
- Sevrage progressive des catécholamines
- Récupération progressive d'une fonction rénale normal
- Bactériologie:
 - PDP: 104 UFC d'Acinetobacter Baumannii Multi-R , sensible à la Colimycine
 - PDP à J4 et à J7 du traitement : stérile

Evolution

- Arrêt de la sédation, réveil progressif sans signes déficitaires
- Sevrage progressif de la ventilation
- Extubation programmée à J14 d'intubation (24/09/10) et ré intubation à H12 sur arrêt cardio-respiratoire
- Catécholamines : Adrénaline 4mg/h
- Convulsions tonico-cloniques généralisées cédant sous Gardéнал
- Evolution défavorable : - abolition des reflexes du tronc
- troubles neuro-végétatifs
- Décès le 27/09/10

Colimycine: à savoir....

- De quelles molécules parle t-on?
- Sur quoi et comment ça marche?
- Résistance acquise?
- Pharmacocinétique ?
- Pharmacodynamie?
- Associations pertinentes?
- Efficacité clinique ?
- Toxicité ?
- Aérosols?

1. De quelles molécules parle t-on?

Colistine IV = colistimethate de Na

- Les produits ne sont pas les mêmes
- Les posologies sont exprimées en mg ou en MU (1 MU = 80 mg)
- Selon le mode d'expression, la quantité en colistimethate de Na varie de 4 à 13 mg/kg/j !
- En colistine base: 2,5 -5 mg/kg/j en 2-4 doses

2. Sur quoi et comment ça marche?

Polymyxines: activité in vitro

- Agents bactéricides (mais dépend de l'inoculum)
- Effet détergent sur la membrane externe (LPS)
- Spectre d'activité: bacilles à Gram négatif

sauf:

Proteus sp, Providencia sp, M. morgani, S. marcescens, B. cepacia

3. Résistance acquise

Définition de la résistance

CLSI(2007)

BSAC (2007)

CMI (mg/L)

P. aeruginosa

$S \leq 2, I = 4, R \geq 8$

$S \leq 4, R > 4$

A. Baumannii

$R \geq 4$

Les Vendredis de la Réanimation

Mécanismes de la résistance

- Modifications du LPS (partie L-Ara4N) réduit la charge négative du LPS et permet ainsi la résistance
- Résistance croisée entre polymyxines

Bactérie

% de résistance

P. aeruginosa

1,3

Acinetobacter sp

2,1

S. maltophilia

28

Enterobacter sp

17 (50% APAC 06)

Sentry 2001-2004

4. Pharmaco-cinétique : - Elimination rénale
- % de liaison protéique: 50%

Colimycine (IV)

Cl créat(ml/min)

Posologie (mg/kg)

> 80

1,5 x 2

30-80

1-1,5 x 1

10-29

1-1,5 tous les 2 à 3 j

< 10

1 tous les 3 à 5 j

HD

1 tous les 3 à 5 j

Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy

- Colistin dosing should be based on the following 2 patient-specific factors: underlying renal function and ideal body weight.
- No clinical data exist on colistin dosing for patients receiving CRRT. On the basis of clinical experience and the pharmacokinetic properties of colistin, we recommend using colistin at a dosage of 2.5 mg/kg q48h in patients undergoing CRRT.

5. Pharmacodynamique:

Colimycine: PK-PD

- Activité bactéricide plutôt concentration-dépendante
- Re-croissance bactérienne facile
- Mais réduite si inoculum élevé
- Paramètres prédictifs de succès: C_{max}/CMI
- En pratique: plutôt 2 doses par jour, viser des pics à 8-16 mg/L mais ceci reste à évaluer....

5. Associations synergiques*

- Coli + rifampicine : *A. baumannii*, *K. pneumoniae* (+/-*P. aeruginosa*)
- Coli + azitromycine : *P. aeruginosa*, *A. baumannii*
- Coli + imipeneme: *P. aeruginosa*

* Variable selon les souches, les publications

6.Efficacité clinique

Colimycine IV: efficacité (PAVM à *P. aeruginosa*)

- Au moins 6 études (ouvertes)
- Infections diverses, majorité de PAVM
- Posologies variables
- Associations variables
- Réponses favorables allant de 15 à 73%

*ReinaR ICM 2005, MichalopoulosAS CMI 2005, FalagasME BMC Infect Dis
2005, Levin AS CID 1999, MarkouN CritCare 2003*

7. Toxicité: - Rein
- Neuropathies

Colimycine: néphrotoxicité

Auteur	n	(mg/kg/j)	%
Levin	60	2,5-5	27
Garnacho-Montero	21	2,5-5	20
Ouderkirk	60	1,5-2,5	17
Sobieszczyk	32	2,5-3	8
Linden	23	5	4

8. Colimycine en aérosols

Colimycine en aérosols

30 patients avec PAVM BMR sauf COLI : 1 MU x 3

Bactéries

Réponse clinique

Décès

A. Baumannii

14/19

26%

P. Aeruginosa

4/6

33%

K. Pneumoniae

3/5

40%

Michalopoulos A et al Respiratory Med 2007

Merci pour votre attention

Les Vendredis de la Réanimation