



**HAL**  
open science

# Évaluation bioclinique d'un traitement antibiotique chez l'agranulocytaire fébrile : intérêt du pouvoir bactéricide du sérum

Bernadette Pozzetto

► **To cite this version:**

Bernadette Pozzetto. Évaluation bioclinique d'un traitement antibiotique chez l'agranulocytaire fébrile : intérêt du pouvoir bactéricide du sérum. Sciences pharmaceutiques. 1989. dumas-01626974

**HAL Id: dumas-01626974**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01626974>**

Submitted on 31 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année:1989

N° D'ORDRE

7046

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**BIOLOGIE MEDICALE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de:

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

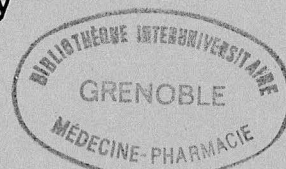
**EVALUATION BIOCLINIQUE D'UN TRAITEMENT**  
**ANTIBIOTIQUE CHEZ L'AGRANULOCYTAIRE FEBRILE.**  
**INTERET DU POUVOIR BACTERICIDE DU SERUM.**

Soutenu publiquement devant le jury

le 12 décembre 1989

par **Bernadette POZZETTO**

[Données à caractère personnel]



**PRESIDENT:** Madame le Professeur J. RENAUDET

**MEMBRES:** Monsieur le Professeur P. LE NOC

Madame le Professeur R. GRILLOT

Monsieur J. CROIZE M.C.U.-P.H.

Monsieur le Docteur J.P. BRION

Monsieur le Docteur D. FASQUELLE P.H.

Université Joseph FOURIER-GRENOBLE  
U.F.R. de PHARMACIE  
Domaine de la Merci-La TRONCHE

Année:1989

N° D'ORDRE

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**BIOLOGIE MEDICALE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de:

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

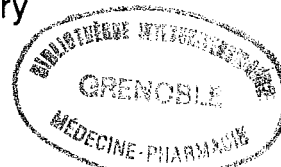
**EVALUATION BIOCLINIQUE D'UN TRAITEMENT**  
**ANTIBIOTIQUE CHEZ L'AGRANULOCYTAIRE FEBRILE.**  
**INTERET DU POUVOIR BACTERICIDE DU SERUM.**

Soutenu publiquement devant le jury

le 12 décembre 1989

par **Bernadette POZZETTO**

[Données à caractère personnel]



**PRESIDENT:** Madame le Professeur J. RENAUDET

**MEMBRES:** Monsieur le Professeur P. LE NOC

Madame le Professeur R. GRILLOT

Monsieur J. CROIZE M.C.U.-P.H.

Monsieur le Docteur J.P. BRION

Monsieur le Docteur D. FASQUELLE P.H.



A mes parents,

A ma famille,

A tous mes amis.

A Madame le Professeur J. RENAUDET

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre  
gratitude.

A Monsieur le Professeur P. LE NOC

Nous avons apprécié durant nos études, la qualité de son enseignement et sa rigueur.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

A Madame le Professeur R. GRILLOT

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir siéger  
dans notre jury de thèse.

Nous la prions de croire à l'assurance de notre  
profond respect.

A Monsieur le Docteur J. CROIZE

Au cours de plusieurs semestres, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, ses qualités humaines et sa disponibilité.

Nous le remercions de l'aide et des conseils qu'il nous a toujours volontiers apportés.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre reconnaissance.



A Monsieur le Docteur J.P. BRION

Nous lui sommes reconnaissant des précieux conseils qu'il a bien voulu nous donner pour cette étude.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur D. FASQUELLE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre reconnaissance.

Nous remercions également

Madame Le Docteur M. MICHALLET pour son accueil et ses conseils.

Monsieur le Docteur J.L. BOSSON pour l'étude statistique.

Le personnel du laboratoire de bactériologie.

Le personnel du service d'hématologie.

## -PLAN-

	pages
<u>Introduction</u>	1
<u>Rappel</u>	3
1-Concept de gestion de l'agranulocytaire fébrile	4
2-Les méthodes de prophylaxie anti-infectieuse chez l'agranulocytaire	8
2-1-Les techniques d'isolement du patient	8
2-2-La décontamination digestive	9
2-2-1-Objectifs	9
2-2-2-Les différents types	10
3-Les méthodes thérapeutiques antiinfectieuses	13
4-Les méthodes de surveillance d'un traitement antibiotique	18
4-1-Les dosages d'antibiotiques	18
4-2-Le pouvoir bactéricide du sérum	19
4-2-1-Historique	19
4-2-2-Intérêts cliniques du PBS	20

<u>Matériels et méthodes</u>	25
1-Patients	26
1-1-Critères d'inclusion	26
1-2-Environnement	27
1-3-Décontamination digestive	28
1-4- Traitement anti-infectieux empirique	29
1-5-Critères d'arrêt de l'antibiothérapie	32
2-Surveillance biologique classique	33
2-1-Surveillance parasitologique, mycologique et virologique	33
2-2-Surveillance bactériologique	34
2-2-1-Les prélèvements	34
2-2-2-Les dosages d'aminosides	37
3-Surveillance du traitement antibiotique par le PBS	39
3-1-Objectifs	39
3-2-Standardisation de la méthode	39
3-3-Matériels	43
3-4-Méthodes	46



<u>Résultats</u>	50
1-Population	51
2-Répartition des épisodes fébriles	52
2-1-Selon l'origine de la fièvre	52
2-2-Selon l'environnement et la décontamination digestive	53
2-3-Analyses des épisodes infectieux documentés	53
2-3-1-Les septicémies	53
2-3-2-Les pneumopathies	55
2-3-3-Les autres infections bactériennes prouvées	56
2-4-Analyses des épisodes fébriles non documentés	56
2-5-Conclusion	58
3-Efficacité du traitement antibiotique	60
3-1-Efficacité globale de l'antibiothérapie	60
3-2-Effets secondaires de l'antibiothérapie	64
3-2-1-Toxicité rénale	64
3-2-2-Toxicité cutanée	65
3-2-3-Toxicité auditive	65
4-Résultats du pouvoir bactéricide des sérums	68
4-1-Résultats du pouvoir bactéricide des sérums prélevés chez les sujets septicémiques	68
4-2-Résultats des PBS effectués vis-à-vis des 4 souches de référence	70

<u>Discussion</u>	83
1-Efficacité du traitement antibiotique	83
2-Intérêts des méthodes de la prophylaxie antiinfectieuse	87
3-Surveillance biologique du traitement antibiotique	88
3-1-Intérêts de la surveillance bactériologique de routine	88
3-2-Intérêts des dosages d'aminosides	89
3-3-Intérêts du pouvoir bactéricide du sérum	91
3-3-1-Discussion générale	91
3-3-2-Chez les patients septicémiques	93
3-3-3-Vis-à-vis des 4 bactéries de référence	94
<u>Conclusion</u>	96

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Ce travail représente l'analyse d'un protocole de gestion de l'agranulocytaire fébrile.

Cette étude a été réalisée de juin 1988 à février 1989 chez des patients hospitalisés dans le service d'hématologie. (Professeur D. HOLLARD, Professeur J.J. SOTTO, Docteur M. MICHALLET) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de GRENOBLE.

Les objectifs étaient d'évaluer à la fois l'efficacité clinique et bactériologique d'un traitement antibiotique empirique chez l'agranulocytaire, l'intérêt des dosages d'antibiotiques et du pouvoir bactéricide du sérum dans la surveillance de ce traitement.

**RAPPEL**



## **RAPPEL**

### **1-CONCEPT DE GESTION DE L'AGRANULOCYTAIRE FEBRILE**

L'infection reste une cause importante de morbidité et de mortalité chez le sujet agranulocytaire (85). Les signes cliniques habituellement rencontrés lors des infections ne se manifestent pas chez ces patients. La fièvre représente souvent le seul signe d'infection (5, 17, 51, 102, 110).

De nombreux facteurs augmentent les risques infectieux chez ces patients agranulocytaires : (11, 81, 100)

-la profondeur, la durée et la vitesse d'installation de la neutropénie en rapport avec l'atteinte médullaire ou avec la chimiothérapie,

-les ulcérations et les lésions plus ou moins étendues du tube digestif du fait de la chimiothérapie,

-le déséquilibre de la flore intestinale,

-et le déficit immunitaire.

En 1962, Mac Cabe et Jackson montraient que la mortalité lors de septicémies à bacilles à Gram négatif était de 90%. Actuellement la mortalité approche 20% .

Dans une étude (102) récente, le EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer ) a démontré que, parmi les épisodes fébriles chez les sujets agranulocytaires :

-20% sont le fait d'une septicémie ou d'une bactériémie.

-20% sont dus à des infections bactériennes documentées non septicémiques.

-20% sont dus à des infections cliniques non bactériologiquement documentées.

-40% sont dus à des infections douteuses ou non infectieuses.

Donc 60 % des épisodes fébriles sont d'origine infectieuse et justifient un traitement antibiotique.

Chez les sujets agranulocytaires, la porte d'entrée des infections est fréquemment digestive. Elle est à tout moment soumise à l'apport alimentaire et à la modification de la flore par les antibiotiques (25). L'altération de la muqueuse digestive accentuée par la chimiothérapie, les vomissements répétés et les modifications du péristaltisme intestinal sont autant de facteurs susceptibles d'expliquer ces décharges bactériémiques massives . (95, 96)

Ce phénomène de translocation, défini par Berg et Carlington (4), correspond au passage dans le sang de souches pullulant dans le tube digestif et est favorisé par l'altération des barrières naturelles, muqueuses d'une part et bactériennes d'autre part (109). En effet, il existe chez l'animal une protection naturelle à ce passage sanguin par la flore anaérobie qui empêche la colonisation par de nouveaux micro-organismes (96). Le pouvoir invasif diffère en fonction des espèces bactériennes présentes dans le tractus digestif. Les espèces les plus fréquemment retrouvées sont les Entérobactéries dont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, et *Pseudomonas aeruginosa* . Par contre les espèces anaérobies strictes prédominantes dans le tube digestif ont une part de responsabilité limitée dans les épisodes infectieux (109).

A l'inverse, la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* est la plus constamment prédictive d'infection grave.

Les mesures de décontamination digestive limitent ce phénomène de translocation et, de ce fait, les septicémies à bacilles à Gram négatif.

Actuellement, nous assistons dans les services d'hématologie à une augmentation de la fréquence des septicémies à Staphylocoques (104), sans toutefois dépasser celle des bacilles à Gram négatif. Ceci est sans doute la conséquence de l'utilisation prolongée des cathéters veineux et des chambres d'implantation permettant la perfusion de médicaments cytotoxiques d'hyperalimentation parentérale (58, 82), et de la pression de sélection qu'ont induites les céphalosporines de troisième génération (25). Dans une autre étude de l'EORTC (28), les auteurs constatent également une augmentation de la résistance des staphylocoques aux  $\beta$ lactamines.

Le *Staphylococcus epidermidis* pose un problème croissant (58, 83) par sa fréquence et son profil de résistance aux antibiotiques. Il est presque toujours résistant à la Méthicilline, et aux quinolones dans plus d'un tiers des cas.

Le *Streptococcus faecalis* et le *Streptococcus faecium* sont source de septicémie après colonisation digestive apparaissant après traitement prolongé par des céphalosporines, ou après utilisation d'une décontamination bactérienne ne contenant pas de Vancomycine.

La fréquence des infections fongiques a également augmenté et elles constituent une cause importante de mortalité et de morbidité

chez les sujets agranulocytaires (37,39). A l'immunodépression viennent s'ajouter d'autres facteurs de risque (8) :

- le traitement par les antibiotiques à large spectre,
- la corticothérapie, qui interfère avec les mécanismes de défense,
- le port de cathéters veineux, artériels ou de sondes,
- la présence de spores dans l'air inhalé par le sujet.

L'association de plusieurs de ces facteurs augmente le risque et la gravité de l'infection fongique. (27)

L'absence de signes cliniques caractéristiques chez les patients en agranulocytose pose un problème majeur et justifie la mise en route d'une thérapeutique à large spectre, même si le champignon responsable n'est pas mis en évidence. Le diagnostic de candidoses disséminées et des aspergilloses est souvent réalisé lors des autopsies chez des patients sans suspicion clinique.

## **2-LES METHODES DE PROPHYLAXIE ANTI-INFECTIEUSE CHEZ LES SUJETS AGRANULOCYTAIRES**

Les sources d'infections endogènes ou exogènes sont multiples chez les agranulocytaires. Les mesures prophylactiques ont pour but de réduire la colonisation par des microorganismes potentiellement pathogènes, et de diminuer l'acquisition de microorganismes nouveaux.

### **2-1-LES TECHNIQUES D'ISOLEMENT DU PATIENT**

Les techniques d'isolement, de la plus simple à la plus sophistiquée, ont été testées. Elles sont souvent associées à des mesures de décontamination digestive, amenant une confusion dans l'analyse des résultats. En outre, le choix des paramètres mesurés dans ce type d'étude peut expliquer quelques résultats contradictoires. Une même technique d'isolement peut réduire la colonisation bactérienne et l'incidence de l'infection en terme de nombre de jours de fièvre, de foyer documenté, de septicémie, et ne pas modifier de façon significative le pronostic des patients en terme de survie globale.

La technique la plus simple est l'isolement du malade en chambre individuelle avec port de blouses stériles, de gants et de masques pour l'équipe médicale et les visiteurs. Une étude randomisée démontre l'inefficacité de ce type d'isolement lorsqu'on la compare au seul lavage de mains soigneux du personnel et des visiteurs (67).

Les méthodes les plus sophistiquées sont représentées par les chambres à flux d'air laminaire. Ce flux laminaire est un système de



ventilation en pression positive au travers d'un filtre situé sur une des parois du mur et retenant les particules de taille supérieure à 0,3µm.

Un système à flux d'air laminaire vertical situé au dessus du lit peut également être utilisé, dans ces conditions, le patient est soumis à un environnement protégé (12).

L'utilisation de ces deux systèmes de protection est associée à une désinfection des objets destinés aux patients, à une désinfection cutanée et à une décontamination digestive avec eau et nourriture stériles (19).

Dans la littérature, le bénéfice apporté par de tels dispositifs est controversé (2). Ces installations ont pour principal mérite de réduire la contamination par voie aérienne, en particulier le risque d'aspergillose; mais elles ne semblent apporter qu'une protection modérée contre les autres infections quand elles ne sont pas associées à d'autres méthodes de prévention.

## **2-2-LA DECONTAMINATION DIGESTIVE**

La prévention des infections chez le sujet agranulocytaire fait partie des préoccupations principales. Les techniques de décontamination digestive totale ou sélective diminuent la prévalence des septicémies à bacilles à Gram négatif (1, 19, 109).

### **2-2-1-Objectifs**

La décontamination digestive a pour but de réduire la proportion

des bactéries du tube digestif susceptibles de pénétrer dans l'organisme par translocation, sans trop altérer la flore de barrière anaérobie.

La flore microbienne intestinale de l'être humain est constituée de nombreuses bactéries vivantes. Son équilibre est normalement maintenu grâce à l'intégrité des téguments, des muqueuses et des moyens de défense de l'organisme.

Chez le sujet neutropénique, cet équilibre est rompu; les bactéries de la flore aérodigestive engendrent un risque important de septicémies et de complications infectieuses.

Certains auteurs (30) préconisent donc l'éradication totale des germes résidant dans le tube digestif, tandis que d'autres (99) soulignent l'intérêt de conserver la flore anaérobie opposant une résistance à la colonisation. Cette résistance contrôle la croissance des micro-organismes intestinaux potentiellement pathogènes.

Tancredi et Andremont (96) ont remarqué que les espèces bactériennes dominant la flore fécale étaient très fréquemment responsables de bactériémies.

### **2-2-2-Les différents types**

La décontamination digestive sélective est effectuée avec des antibiotiques n'ayant aucun effet sur la flore anaérobie (87). Elle a pour but de réduire le nombre de microorganismes digestifs tout en respectant la flore anaérobie donc la capacité de résistance à la colonisation.

Le Cotrimoxazole est l'antibiotique le plus souvent prescrit dans

ce but; à faible dose, il n'interfère pas avec la flore anaérobie (14, 103).

De nombreux auteurs (14,103) comparent l'efficacité du Cotrimoxazole à celle d'un placebo en soulignant une diminution du nombre de septicémies à bacilles à Gram négatif (130). Des mesures préventives sophistiquées associées à cette décontamination ne semblent pas nécessaires (13, 38). Guiot (38) a testé l'efficacité de la décontamination sélective à l'aide de Polymyxine, et d'acide nalidixique chez des patients hospitalisés en milieu standart, alimentés avec de la nourriture propre mais non stérile; il a noté une réduction des infections à bacilles à Gram négatif.

Cependant dans une étude récente, Malarne (13) a constaté que 67% des selles de sujets traités avec le Cotrimoxazole étaient colonisées par des bacilles à Gram négatif résistants.

D'autres antibiotiques sont utilisés : l'Erythromycine, ou la Colistine; ils sont plus efficaces lorsque la neutropénie est courte (70).

La décontamination intestinale totale est réalisée par l'administration par voie orale d'antibiotiques actifs sur les micro-organismes potentiellement pathogènes et sur les bactéries anaérobies (70). Elle associe souvent la Colistine, la Vancomycine et un aminoside (32). Cette décontamination a fait la preuve de son efficacité lorsqu'elle est associée à une nourriture stérile et une hospitalisation en milieu protégé. En effet, les travaux évaluant cette thérapeutique en absence d'autres mesures préventives, fournissent des résultats moins significatifs .

Des antifongiques sont également administrés en prophylaxie afin d'éliminer la flore commensale du tube digestif, dont les germes risqueraient de se multiplier et d'envahir l'organisme. La Nystatine et l'Amphotéricine B par voie orale sont très utilisées (80).

Il est également recommandé d'éviter, chez les sujets agranulocytaires, l'apport de certaines nourritures : légumes, fruits frais, fromages susceptibles d'entraîner une colonisation par des bactéries pathogènes. Une stérilisation de la nourriture par la chaleur à 250° pendant vingt minutes est de pratique courante chez les sujets hospitalisés en secteur stérile.

### 3-LES METHODES THERAPEUTIQUES ANTIINFECTIEUSES

Parmi les critères de choix d'un traitement antibactérien, on doit tenir compte de l'écologie microbienne locale, de la toxicité potentielle, du coût et des conditions d'environnement dans lesquelles surviennent l'infection du sujet neutropénique (15). Le concept du traitement empirique à l'aide d'antibiotiques à large spectre est accepté depuis de nombreuses années dans la gestion des épisodes fébriles des sujets agranulocytaires.

Le traitement empirique consiste à administrer des antibiotiques bactéricides à fortes doses aux patients leucopéniques et fébriles, sans attendre les résultats des examens bactériologiques.

Depuis de nombreuses années, les modalités thérapeutiques sont débattues.

Avant 1960, les bactéries à Gram positif représentaient les agents prédominants des infections bactériennes chez les sujets neutropéniques (41). Au cours des années 70, les bacilles à Gram négatif (principalement *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) ont été isolés fréquemment. Le traitement empirique était alors constitué de deux antibiotiques couvrant les bactéries à Gram positif et négatif associant souvent une pénicilline antistaphylococcique ou une céphalosporine et une carboxypénicilline antipseudomonas (102).

L'introduction, vers la fin des années 70, des uréidopénicillines a permis d'étendre le spectre d'activité aux *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* et entérocoques (28).

Malgré l'efficacité de ces associations d'antibiotiques, certains auteurs ont expérimenté une monoantibiothérapie à l'aide de carboxypénicillines (79), de céphalosporines de première ou de deuxième génération ou d'aminosides (97) dans le double but de diminuer la toxicité et le coût du traitement. Mais ces antibiotiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez les patients agranulocytaires.

A l'apparition des céphalosporines de troisième génération, la monoantibiothérapie devient une éventualité logique, leur activité bactéricide étant élevée et leur spectre d'activité étendu. Seules la Ceftazidime (61), la Céfopérazone (72) et la Cefsulodine possèdent une activité antipyocyanique suffisante; néanmoins la Cefsulodine n'étant pas active vis-à-vis des *Enterobacteriaceae*, elle ne peut pas être utilisée en monothérapie. L'utilisation de ces céphalosporines en monothérapie chez les sujets agranulocytaires est actuellement controversée (54).

Les inconvénients de la monothérapie sont donc l'insuffisance d'action vis-à-vis de certaines espèces, une augmentation du risque d'émergence de résistance au cours du traitement et une bactéricidie insuffisante (41).

La plupart des cliniciens utilisent donc une biantibiothérapie, associant une bêta-lactamine à activité antipyocyanique et un aminoside (20, 35, 52, 116).

La troisième étude de l'EORTC a montré la supériorité de l'Azlocilline sur la Céfotaxime, confirmant l'intérêt d'une antibiothérapie active sur les *Pseudomonas*. (28).

Les associations ont donc pour objectif d'élargir le spectre antibactérien, d'accroître la vitesse et l'intensité de la bactéricidie et de prévenir l'émergence de mutants résistants (86). Les mutations étant un phénomène indépendant, l'apparition en même temps d'un mutant résistant à deux antibiotiques ayant un mode d'action différent est peu probable.

Mais quelques inconvénients subsistent, notamment l'augmentation de la toxicité, du coût de la thérapeutique, et la pression de sélection sur l'environnement microbien (18).

L'émergence de Staphylocoques résistants à la Méthicilline pose actuellement le problème de la couverture antistaphylococcique. Il paraît licite d'incorporer la Vancomycine dans les schémas thérapeutiques car ces bactéries résistantes ne sont pas couvertes par les traitements empiriques (61, 82).

Mais le moment de l'introduction de la Vancomycine est à l'heure actuelle discuté :

Doit-elle être incorporée d'emblée (47), ajoutée lors des résultats bactériologiques (82), ou 48 heures après le début du traitement empirique de première intention devant la persistance de la fièvre?

Les critères favorables à l'introduction de la Vancomycine sont :

- la résistance du Staphylocoque isolé au traitement empirique,

- une infection caractéristique à cocci à Gram positif,

- un tableau septicémique sous traitement empirique.

Cependant plusieurs obstacles s'opposent à une utilisation en première intention (6) :

- une intolérance incertaine,
- un risque de thrombophébités sur les veines périphériques,
- et un coût élevé.

L'utilisation de Teicoplanine en remplacement de la Vancomycine ne permet pas la disparition de ces inconvénients.

La durée du traitement antibiotique empirique n'est pas codifiée (46, 74). L'arrêt prématuré de l'antibiothérapie chez ces patients peut entraîner une reprise du phénomène infectieux initial, mais la prolongation excessive peut être responsable de surinfections avec des germes résistants au traitement empirique. Au cours des fièvres d'origine indéterminée, la durée du traitement antibiotique reste un sujet controversé. Dans une étude randomisée, Pizzo (74) a montré que l'arrêt de l'antibiothérapie empirique était suivi d'une augmentation du nombre d'infections documentées justifiant pour lui la poursuite du traitement jusqu'à la sortie de l'agranulocytose. D'autres équipes (32,74) ont tenté d'interrompre l'antibiothérapie quatre jours après son instauration alors que la fièvre persistait dans le cas d'infections douteuses. Cette décision était suivie d'une surveillance biologique et bactériologique rigoureuse, mais chez ces malades toujours fébriles, le problème était de définir les critères qui feraient reprendre l'antibiothérapie (31).

Faut-il poursuivre l'antibiothérapie instaurée tant que persiste l'agranulocytose (51) ?

Le traitement empirique antifongique est administré aux patients



agranulocytaires devant toute fièvre persistante sous antibiothérapie depuis plusieurs jours (24, 33, 42, 114). L'utilisation systématique d'Amphotéricine B a permis de diminuer la fréquence des infections fongiques. Mais cette molécule présente quelques effets secondaires non négligeables (90) :

- frissons, céphalées,
- troubles digestifs,
- atteinte rénale par néphrotoxicité directe,
- hypokaliémie, hypomagnésémie.

## **4-LES METHODES DE SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE**

### **4-1-LES DOSAGES D'ANTIBIOTIQUES**

L'intérêt du dosage d'antibiotique est double, il permet de contrôler l'efficacité du traitement antibiotique et de prévenir une éventuelle toxicité (111).

Le dosage d'antibiotique est surtout utile lorsque son index thérapeutique est étroit : celui-ci correspond à la marge de sécurité entre le taux sérique efficace et la concentration toxique. Il convient donc de s'assurer que les concentrations sériques atteintes sont au delà des concentrations efficaces et au deçà des concentrations toxiques. Les aminosides sont fréquemment dosés dans ce but. Toutefois, il semble nécessaire de démontrer les relations entre les concentrations sériques et l'efficacité d'une part et la toxicité rénale et auditive d'autre part (66).

La vitesse de bactéricidie des aminosides s'accélère à mesure que croit la concentration d'aminosides. Alors qu'une concentration équivalente à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie ne fait que retarder sa croissance, une concentration sérique atteignant 32 fois la CMI extermine la majorité des bactéries en très peu de temps (21). Les aminosides possèdent une vitesse de bactéricidie concentration-dépendante. In vivo, comme in vitro, ils déploient un effet post-antibiotique d'autant plus prolongé que la concentration au pic est élevée. Il semble donc légitime d'obtenir des

concentrations sériques élevées mais non toxiques.

De nombreux travaux au cours de ces dernières années ont été consacrés à la néphrotoxicité des aminosides (83). Selon les auteurs, les critères retenus et l'aminoside administré, la fréquence varie de 8 à 24% (83). Pour certains, la néphrotoxicité des aminosides dose-dépendante se traduit par une atteinte lysosomiale des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux des néphrons. Or, leur élimination étant exclusivement rénale, toute lésion du néphron se traduira par une augmentation des concentrations sériques qui, à plus ou moins long terme, provoquera une accumulation dans la périlymphe de l'oreille interne et une atteinte des cellules ciliées externes de la cochlée.

Certains auteurs (21) ont démontré que la toxicité rénale des aminosides ne dépend pas de la concentration sérique au pic mais de la fréquence des doses administrées, et que la créatinine sérique s'élève plus rapidement si la dose quotidienne est fractionnée. D'autres auteurs (83) considèrent que des concentrations résiduelles élevées représentent un facteur de risque. Les concentrations à la vallée permettent de s'assurer que le rythme d'administration de l'antibiotique est adapté aux capacités d'élimination du sujet.

## **4-2-LE POUVOIR BACTERICIDE DU SERUM**

### **4-2-1-Historique**

En 1947, Schlichter et Mac Lean (112) proposent d'étudier le

pouvoir inhibiteur du sérum de patients traités pour endocardite bactérienne en utilisant une technique en bouillon, mettant en contact la bactérie responsable de l'infection avec des dilutions successives du sérum.

Quelques années plus tard, Fischer complète cette technique : il détermine l'activité bactéricide du sérum en numérant le nombre de survivants dans les tubes où est observé l'effet bactériostatique. Ce test du pouvoir bactéricide permettait de vérifier *in vivo* l'efficacité des antibiotiques, mais son intérêt fut remis en cause car de nombreux facteurs techniques influençaient les résultats (10). Cette absence de standardisation empêchait la corrélation des résultats du pouvoir bactéricide du sérum (PBS) avec l'évolution clinique (112).

Certains auteurs ont donc proposé de standardiser la méthode afin de valider les résultats obtenus (77, 78, 91).

#### **4-2-2-Intérêts cliniques du PBS**

L'étude du pouvoir bactéricide du sérum a été proposée initialement pour la surveillance du traitement antibiotique des endocardites bactériennes; ces indications se sont étendues depuis. Ainsi, ce test a été utilisé au cours des septicémies, (84) des ostéomyélites et des infections pulmonaires. Mais la valeur prédictive du PBS lors d'infections sévères est controversée (45, 88). Les résultats du PBS sont corrélés avec l'évolution clinique dans la surveillance des traitements antibiotiques de sujets agranulocytaires septicémiques, mais, par contre, aucune étude ne démontre

actuellement sa corrélation avec une évolution clinique favorable dans les autres infections.

De nombreux facteurs rendent délicate l'interprétation des résultats de la bactéricidie du sérum. Des facteurs biologiques peuvent expliquer des PBS faibles mais ne permettent pas pour autant de prédire un échec thérapeutique.

-Le phénomène de tolérance (92) s'observe principalement avec les antibiotiques actifs sur la paroi des bactéries, comme les  $\beta$ lactamines. Il se caractérise par un rapport très élevé entre la concentration minimale bactéricide (CMB) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) alors que la CMI n'est pas modifiée. Une faible quantité de bactéries (< 0,1 % de l'inoculum) appelées "persistantes" peuvent résister à l'effet bactéricide de l'agent antimicrobien. Cette tolérance est le fait d'un petit nombre de bactéries se multipliant lentement, sur lesquelles les antibiotiques sont moins rapidement lytiques.

- La sélection de bactéries résistantes est possible quand la taille de l'inoculum rend statistiquement probable la présence d'un mutant résistant. Les bactéries peuvent acquérir une résistance phénotypique ou génotypique par mutation chromosomique, ou par acquisition d'un plasmide ou d'un transposon.

Nous concevons donc que le défaut de standardisation de l'étude du PBS ait pu être, pendant de nombreuses années, à l'origine de fréquentes controverses sur l'intérêt que pouvait en attendre le clinicien.

### **-Lors d'endocardites bactériennes**

Weinstein (109), dans une récente publication, a évalué la valeur pronostic du PBS chez 129 patients atteints d'endocardites bactériennes. Dans cette étude, une valeur de 1/64 au pic et 1/32 à la vallée était associée à 100% de guérison; un PBS supérieur ou égal à 1/8 au pic et à la vallée avait une valeur prédictive de guérison bactériologique respectivement de 93 % et de 97,5 %; par contre, un PBS inférieur à 1/8 avait une valeur prédictive d'échec de 33 %. Weinstein conclut que le PBS ne semble pas être un bon facteur prédictif de l'échec clinique ou bactériologique lors d'endocardites bactériennes.

Le PBS ne peut pas prédire une évolution favorable ou un échec car la guérison dépend également de la présence ou de l'absence de troubles associés, du degré de l'atteinte cardiaque au début du traitement, et de la bactérie en cause (93). Dans cette étude, indépendamment du PBS, toutes les endocardites à streptocoques étaient guéries, à l'opposé de celles à *Pseudomonas aeruginosa*.

Quelques années auparavant, Coleman (10) avait analysé 17 études publiées entre 1948 et 1980 afin de tenter d'établir une corrélation entre les résultats cliniques et un PBS au moins égal à 1/8. Aucune de ces 17 études ne montrait d'accroissement statistiquement significatif de la survie ou de la guérison lorsque cette valeur était observée.

#### **-Lors d'ostéomyélites (63, 108)**

L'intérêt du PBS a été souligné dans une autre étude multicentrique rapportée par Weinstein (108). Les patients qui présentaient une

ostéomyélite aigüe ou chronique avaient été traités en moyenne pendant six semaines et la guérison était définie par l'absence de rechute à 24 mois. L'obtention d'un PBS à la vallée supérieure à  $1/4$  avait dans cette étude une valeur prédictive de guérison de 100 %. Dans les infections aigües, la valeur du PBS au pic n'a aucune valeur prédictive. Ces données ne sont cependant pas suffisantes pour que l'on puisse annoncer la guérison de toute ostéomyélite chronique sur la seule notion du PBS. Ces infections restent difficiles à traiter et à surveiller.

#### **-Lors de septicémies (62, 84)**

Dans une étude prospective randomisée utilisant l'association Carbénicilline-Amikacine chez des sujets non agranulocytaires, septicémiques, Klastersky (53) montre qu'une évolution clinique favorable est corrélée avec un PBS au pic supérieur ou égal à  $1/8$  dans 79 % des cas et dans seulement 47 % des cas lorsque l'activité bactéricide est inférieure à  $1/8$ .

Sculier (84) a étudié la signification clinique du PBS dans une population de sujets atteints de septicémie à bacilles à Gram négatif. Un PBS à  $1/16$  au pic est statistiquement corrélé avec une évolution clinique favorable chez des sujets agranulocytaires septicémiques.

#### **-Etudes expérimentales**

Plusieurs auteurs ont utilisé la mesure du pouvoir bactéricide du

sérum dans l'évaluation d'un nouvel antibiotique ou de nouveaux protocoles d'association (98). Les résultats obtenus permettent d'apprécier l'activité antibactérienne mais ne sont pas suffisants pour prédire l'efficacité clinique de l'antibiotique ou des associations.

Klastersky, (55) a étudié chez des sujets sains, l'efficacité de la teicoplanine sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la Méthicilline. Les PBS observés étaient semblables à ceux obtenus avec la Vancomycine testée dans les mêmes conditions.



# **MATERIELS ET METHODES**

## **MATERIELS ET METHODES**

### **1-PATIENTS**

Cette étude a été réalisée de juin 1988 à février 1989 chez des patients hospitalisés dans le service d'hématologie (Professeur D. HOLLARD, Professeur J.J. SOTTO, Docteur M. MICHALLET) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de GRENOBLE.

#### **1-1-CRITERES D'INCLUSION**

Ce protocole a concerné les malades présentant une hyperthermie (température supérieure ou égale à 38°5) lors d'une agranulocytose prolongée (durée supérieure à 15 jours) et prévisible (nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 giga/ l).

Il s'agit de malades en cure d'induction ou de consolidation, ou de greffés.

Plusieurs critères d'exclusion ont été définis afin d'obtenir une population homogène.

Les malades présentant une pneumopathie interstitielle, une infection neuroméningée, une allergie aux bêta-lactamines, ou une agranulocytose de courte durée, ou induite par une substance médicamenteuse ou toxique, étaient exclus de notre étude.

## 1-2-ENVIRONNEMENT

Les patients sont soumis à quatre types d'environnement :

-La chambre conventionnelle sans protection particulière : Les malades sont hospitalisés dans ces conditions avant le début de la cure d'induction ou de consolidation. Ils sont en contact avec l'écologie microbienne du service.

-La chambre conventionnelle avec port de gants et de masques stériles pour le personnel et les visiteurs.

-Le lit sous flux laminaire (milieu protégé). Le système situé au dessus du lit du patient filtre l'air et retient les particules de taille supérieure à 0,3  $\mu\text{m}$ .

-Les chambres en secteur stérile : le flux laminaire se situe sur l'une des parois du mur de l'enceinte stérile et retient les particules de taille supérieure à 0,3  $\mu\text{m}$ . Le but de cet environnement est la stérilisation de l'environnement extérieur du malade. Les malades greffés sont hospitalisés dans le secteur stérile.

L'utilisation des deux derniers systèmes de protection s'associe à une désinfection des objets destinés aux patients, à une désinfection cutanée et à une décontamination digestive avec eau et nourriture stériles.

La répartition des malades en cure d'induction ou de consolidation dans les trois derniers secteurs n'est pas effectuée en fonction de critères particuliers.

### 1-3-DECONTAMINATION DIGESTIVE

Les malades en chambre stérile ou sous flux laminaire bénéficient d'une décontamination digestive antibactérienne et antifongique associée à une nourriture stérile.

La décontamination antibactérienne est obtenue par l'administration quotidienne de quatre fois une gélule contenant chacune 125 mg de Vancomycine, 500000 UI de Colistine, et 37,5 mg de Tobramycine, préparée à la pharmacie. Cette décontamination débute en général une semaine avant le début de l'agranulocytose induite par la chimiothérapie, et est administrée pendant toute l'hospitalisation.

La décontamination antifongique est effectuée avec de la Fungizone per os (2,5 g /Jour), en suspension (une cuillerée à café trois fois par jour après les soins de bouche) ou en gélule (quatre gélules par jour à répartir à distance des repas), ou avec du Daktarin per os (un gramme par jour), en gel buccal (deux cuillerées mesure quatre fois par jour après les soins de bouche) ou en comprimés (quatre comprimés par jour à répartir à distance des repas). La répartition entre ces deux antifongiques est réalisée par randomisation.

Des soins de bouche sont effectués avec une solution de Chlorhexidine à 12 %, préparée stérilement, en gargarisme trois fois par jour.

### 1-4-TRAITEMENT ANTIINFECTIEUX EMPIRIQUE

Le traitement de première intention correspond à l'association Imipénème ( TIENAM ®) /Amikacine ( AMIKLIN ® ).

L'Imipénème, antibiotique de la classe des carbapénèmes dans la famille des bêta-lactamines, possède un large spectre et est actif vis-à-vis de nombreuses espèces bactériennes responsables de septicémies chez le sujet agranulocytaire (3, 44, 106). Il n'est pas hydrolysé par la majorité des Blactamases; de ce fait il est actif sur des germes résistants à d'autres Blactamines. Parce qu'il est métabolisé naturellement par une déhydropeptidase rénale, on lui associe la Cilastatine, un inhibiteur de cette enzyme. Le TIENAM® est administré en perfusion IV, à la posologie de un gramme, trois fois par jour .

L'Amikacine est un aminoglycoside administré à la dose de 15 mg/kg/jour répartie en deux administrations, chaque demi-dose étant diluée dans 125 cc de soluté glucosé isotonique perfusé en une demi-heure.

L'efficacité du traitement empirique TIENAM®-AMIKLIN® est évaluée 48 heures après le début de l'antibiothérapie en fonction :

- de l'état clinique du patient,
- de la courbe thermique,
- des résultats des hémocultures,
- et de l'antibiogramme de la bactérie isolée.

En cas de persistance de la fièvre, le traitement antiinfectieux est modifié :

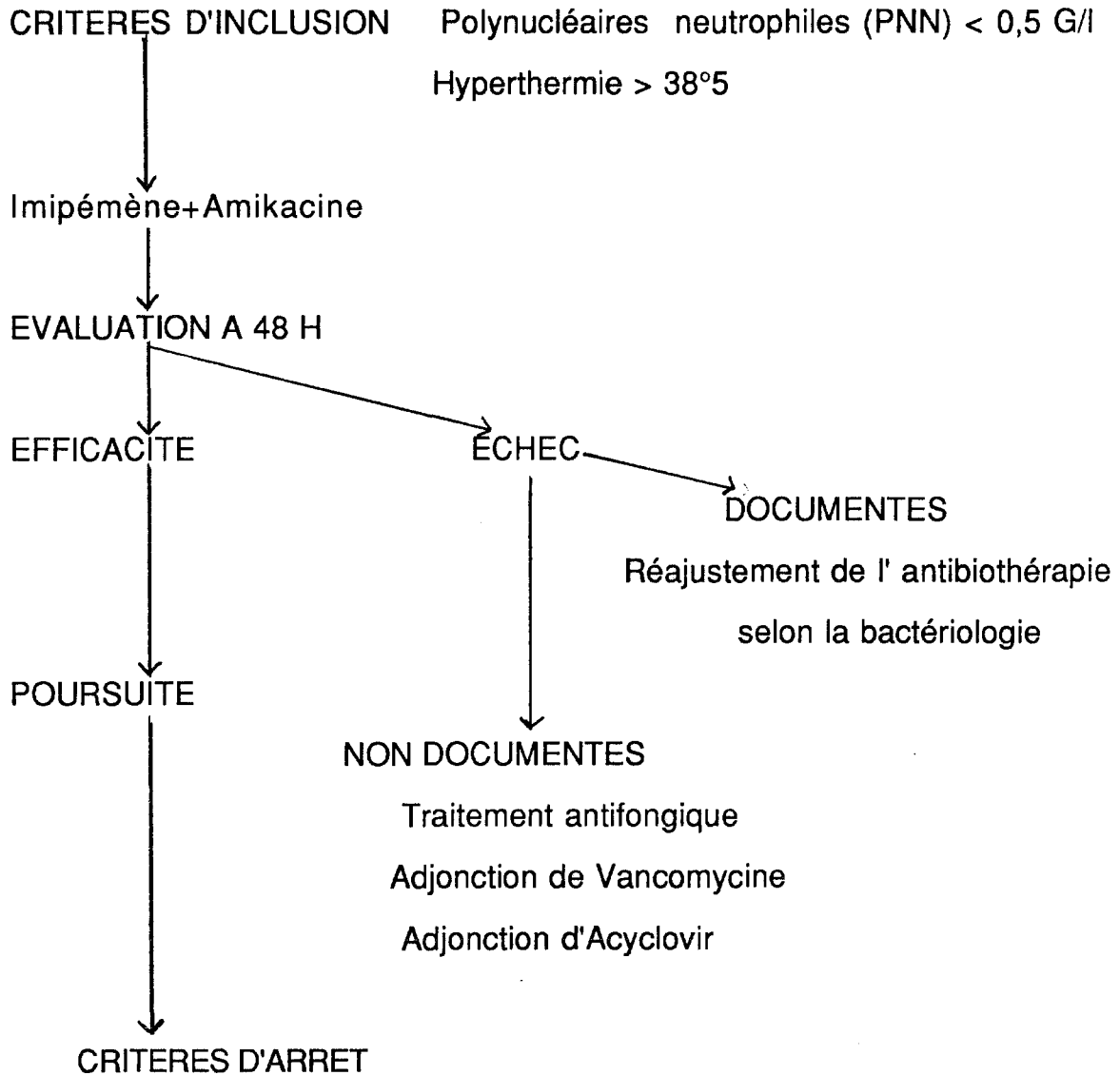
-la Vancomycine est administrée en deuxième intention à la posologie de un gramme deux fois par jour en perfusion,

-l'Amphotéricine B est administrée par perfusion IV; cette adjonction est réalisée à dose progressive afin d'atteindre la posologie de un mg/kg /jour en quatre jours,

-la 5 Fluorocytosine est administrée tous les jours à raison de 100 mg/kg/jour en perfusion,

-et un traitement antiviral à l'aide d'Acyclovir (ZOVIRAX® 7,5 mg/kg deux fois par jour en perfusion) est également mis en route en fonction des signes cliniques du patient.

## PROTOCOLE ANTIFECTIEUX CHEZ L'AGRANULOCYTAIRE FEBRILE



Apyrexie de 48h et PNN >0,5G

Episode fébrile documenté : PNN <0,5G/l et apyrexie de 10 J

Episode fébrile non documenté : PNN <0,5G/l et apyrexie de 7J

**1-5-CRITERES D'ARRET DE L'ANTIBIOTHERAPIE**

L'antibiothérapie est interrompue lorsqu'une apyrexie s'est maintenue sept jours en l'absence d'infection documentée ou dix jours lors d'un épisode fébrile documenté, avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 giga /l, ou 48 heures avec un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 0,5 giga /l.



## **2-SURVEILLANCE BIOLOGIQUE CLASSIQUE**

### **2-1-SURVEILLANCE PARASITOLOGIQUE, MYCOLOGIQUE ET VIROLOGIQUE**

#### **-Examens réalisés avant l'épisode fébrile**

- Examens parasitologiques des selles et des expectorations.
- Examens mycologiques des selles, des urines, des expectorations.
- Sérologies parasitaires et fongiques : Candida, aspergillus, anguillule, toxoplasmose. Un deuxième prélèvement est effectué 15 jours plus tard.
- Sérologies virales : Hépatite A et B, Cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, Adénovirus, Herpès simplex virus.

#### **-Examens réalisés lors de l'épisode fébrile, avant le début de l'antibiothérapie**

- Une série d'hémoculture prélevée sur milieu de Sabouraud.
  - Examens mycologiques des selles, des urines, des expectorations.
  - Examens virologiques des urines, de la salive et du sang.
- Ces examens sont ensuite effectués deux jours après le début de l'antibiothérapie, puis une fois par semaine.

## 2-2-SURVEILLANCE BACTERIOLOGIQUE

### 2-2-1-Les prélèvements

**-Les examens réalisés lors de l'épisode fébrile, avant le début de l'antibiothérapie**

-Une série d'hémocultures aérobie et anaérobie est prélevée sur des flacons Bactec®, 6 heures après le début de l'épisode fébrile dans des conditions d'aseptie rigoureuse afin d'éviter toute contamination par des bactéries cutanées ou ambiantes pouvant gêner l'interprétation des résultats. Les deux autres séries sont prélevées toutes les deux heures. La croissance bactérienne est détectée par la mesure de la quantité de gaz carbonique produite par le métabolisme bactérien. Cette lecture automatisée est réalisée par spectrophotométrie infra-rouge. Le délai de positivité d'une hémoculture est en moyenne de 24 à 48 heures. Il faudra ensuite 24 heures pour d'identifier la bactérie qui s'est multipliée et réaliser l'antibiogramme. Toutefois la réponse d'orientation est donnée au clinicien dès que l'hémoculture s'est positivée. Si une seule hémoculture est positive, les bactéries pathogènes ou commensales seront à retenir. Par contre une seule hémoculture positive à germes saprophytes (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium species*, *Bacillus species*) évoquera une contamination.

-Un examen cyto bactériologique des urines : Cet examen comprend

un examen direct par la coloration de Gram, une cytologie semi-quantitative appréciant les leucocytes et les hématies, et une bactériologie quantitative. La numération retenue, sauf cas particulier, est supérieure ou égale à  $10^5$  bactéries/ml.

-une coproculture qualitative : cet examen met en évidence des bactéries pathogènes normalement absentes du tube digestif et responsables d'infections intestinales, et une prolifération exagérée de bactéries commensales. Les coprocultures effectuées dans la surveillance de la décontamination digestive totale doivent être stériles en aérobie.

-Des prélèvements bactériologiques orientés en fonction des signes cliniques. (Prélèvements de gorge, liquides d'épanchement, prélèvements cutanés).

La sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées est appréciée par un antibiogramme effectué par méthode de diffusion.

#### **-Les examens réalisés pendant le traitement antibiotique**

- Trois séries d'hémocultures aérobie et anaérobie.
- Examen cyto-bactériologique des urines.
- Prélèvements bactériologiques orientés.
- Coproculture qualitative.

Ces examens sont réalisés deux jours après le début de l'antibiothérapie, puis une fois par semaine.

## SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU PATIENT AGRANULOCYTAIRE

	DEPART	J 0 - Hyperthermie	J + 2	1 FOIS / Semaine	1FOIS / 15 J.
<b>RADIOGRAPHIES :</b>					
		X	X	X	
-Poumons					
-Sinus					
<b>BACTERIOLOGIE :</b>					
-Bactériologie orientée		X	X	X	
-Urines ( CBU )		X	X	X	
-3 séries d'hémocultures					
aéro-anaérobie		X	X	X	
-Coproculures		X		X	
<b>VIROLOGIE :</b>					
-Culture sang, salive, urines		X		X	
<b>PARASITOLOGIE :</b>					
-Selles	X	X		X	
-Expectoration orientée	X	X		X	
<b>MYCOLOGIE :</b>					
-Langue + expectoration	x	x			
-Urines	X	x	X	X	
-Selles	X	x		X	
-Hémocultures		x			
<b>SEROLOGIES</b>					
-CMV, EBV, adénovirus	X	X			X
-VVZ,HSV	X	X			X
-hépatite A-B	X	X			X
-candida	X	X			X
-aspergillus	X	X			X
-anguillule	X	X			X
-toxoplasmose	X	X			X
Dosage Amikacine			X	X	

## **2-2-2-Les dosages d'aminosides**

### **-Prélèvements**

Trois prélèvements de sang sont effectués, deux sont prélevés au pic sérique, à trente minutes et une heure après la fin de la perfusion, et l'autre au taux résiduel obtenu avant l'administration d'aminoside. Des dosages sont effectués deux jours après le début de l'antibiothérapie, puis une fois par semaine.

### **-Techniques**

Le dosage de l'Amikacine peut être réalisé au laboratoire de bactériologie soit par une technique immunoenzymatique, soit par une technique immunologique avec lecture de polarisation de fluorescence.

Dans la technique immunoenzymatique (EMIT), le sérum du patient est mélangé à deux réactifs, l'un constitué d'Amikacine marquée avec une enzyme (G6PD) et l'autre d'anticorps de l'antibiotique, du coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et du substrat de l'enzyme, (la glucose 6 phosphate deshydrogénase). Les mesures spectrophotométriques de l'activité enzymatique résiduelle sont proportionnelles à la quantité d'Amikacine dans l'échantillon.

La méthode immunologique avec lecture de polarisation de fluorescence (FPIA) a également recours à la compétition entre l'antibiotique présent dans l'échantillon et l'antibiotique marqué avec de la fluorescence, vis-à-vis d'un anticorps dirigé contre cet

antibiotique. La lecture est réalisée avec un analyseur automatique.

La sensibilité et la spécificité de ces deux méthodes sont identiques (précision : 5 à 10 %, sensibilité : 0,1 mg/l).

Les concentrations efficaces obtenues avec des posologies usuelles en injection biquotidienne d'Amikacine sont comprises entre 20 et 25 mg/l au pic et entre 2 et 5 mg/l au taux résiduel.

La concentration toxique retenue en injection biquotidienne est supérieure à 30 mg /l au pic et supérieure à 5 mg /l au taux résiduel.

### **3-SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PAR LE PBS**

#### **3-1-OBJECTIFS**

Le pouvoir bactéricide du sérum est utilisé dans la surveillance des traitements antibiotiques afin de vérifier si un taux thérapeutique suffisant est atteint dans l'organisme. Nous avons donc déterminé le PBS chez cinq patients septicémiques traités avec l'association Imipénème/Amikacine par microméthode.

Nous avons également testé la bactéricidie du sérum de quinze malades agranulocytaires vis-à-vis de quatre souches bactériennes de référence, puis comparé ces résultats avec l'évolution clinique de ces patients afin de rechercher un paramètre reflétant l'efficacité du traitement antibiotique.

#### **3-2-STANDARDISATION DE LA METHODE**

Le défaut de standardisation de l'étude du PBS a été, pendant de nombreuses années à l'origine de fréquentes controverses sur l'intérêt que pouvait en attendre le clinicien. Le "National Committee for Clinical Laboratory Standart" a publié en 1987 une méthode de détermination du pouvoir bactéricide du sérum (87).

#### **-Les prélèvements**

Il est en général admis que deux prélèvements doivent être

effectués, l'un au moment de la concentration maximale (au pic) et l'autre lors de la concentration minimale (à la vallée).

La concentration maximale est obtenue :

- une heure après une injection en intramusculaire,
- une à deux heures après une prise par voie orale,
- une demi-heure après une injection en intraveineuse lente.

Lorsque deux antibiotiques sont administrés à des intervalles différents durant le nycthémère, le PBS au pic est déterminé lorsque l'administration des deux antibiotiques coïncide.

Le prélèvement à la vallée est effectué immédiatement avant le début de la perfusion. Il détermine l'activité bactéricide minimale continuellement présente dans la circulation sanguine.

#### **-Liquides de dilution**

Un échantillon de sérum du patient est dilué dans un liquide de dilution approprié.

Stratton et Reller (93) ont étudié les modifications des résultats du PBS en fonction des liquides de dilution utilisés.

Plusieurs bouillons ont été testés :

- Mueller-Hinton liquide.
- Mueller-Hinton supplémenté en ions calcium et magnésium.
- Mueller-Hinton enrichi avec 5 % d'albumine humaine.
- Mueller-Hinton enrichi avec 50 % de sérum humain



ou animal.

-Sérum humain ou animal seul.

L'utilisation du milieu de Mueller-Hinton enrichi avec 50 % de sérum humain est préconisée par les auteurs malgré une obtention délicate du sérum humain. Il peut transmettre le virus de l'hépatite B et le virus HIV, son pH est instable et il possède une activité antibactérienne.

L'apport d'ions calcium et magnésium n'est pas nécessaire. Une concentration élevée en ions  $Ca^{++}$  et  $Mg^{++}$  diminue la sensibilité du *Pseudomonas* vis-à-vis des aminosides.

#### **-La préparation de l'inoculum (113)**

La phase de croissance de l'inoculum influence les résultats du PBS car la majorité des antibiotiques a un effet bactéricide supérieur sur les bactéries en phase exponentielle de croissance.

Sa concentration influence la production d'enzymes inactivantes ( $\beta$ -lactamases).

Le nombre absolu de bactéries intervient dans la sélection de mutants résistants.

La standardisation de l'inoculum est nécessaire à l'obtention d'une bonne reproductibilité des résultats.

L'inoculum final doit contenir approximativement  $10^5$  à  $10^6$  CFU / ml.

Quatre à cinq colonies de la bactérie isolée chez le patient sont mises à incuber dans un milieu de culture liquide adapté, quelques

heures à 37°, la densité du milieu est ajustée afin d'obtenir 10<sup>8</sup> CFU / ml par dilution. Le bouillon est ensuite dilué pour d'obtenir une concentration finale de 10<sup>5</sup> CFU / ml.

### **-Temps d'incubation**

Des dilutions du sérum du patient effectuées dans un diluant approprié sont mises en contact avec l'inoculum final de 18 à 24 heures à 37°.

### **-Détermination de la bactéricidie**

Le PBS est défini par la plus grande dilution du sérum capable de tuer 99,9 % des bactéries présentes dans l'inoculum final (0,1% de survivants).

Plusieurs méthodes sont décrites :

- Sabath et Barry ont défini une méthode dans laquelle le nombre exact de bactéries présentes dans l'inoculum est calculé à l'aide d'une gamme d'étalonnage. Après 24 heures d'incubation, 10 µl de chaque dilution sont repiqués sur un milieu solide adapté puis mis à incuber pendant une nuit. Le nombre exact de bactéries présentes dans ces 10 µl est déterminé en comptant le nombre de colonies bactériennes ayant poussé sur la gélose. La proportion de bactéries tuées dans chaque dilution est extrapolée à l'aide de ces deux valeurs.

- Autre technique : Le PBS est déterminé par la plus grande dilution du sérum qui présente moins de cinq bactéries dans les 10 µl repiqués.

### **-Comparaison entre la macrométhode et la microméthode (89)**

Quelques détails différencient ces deux techniques :

-La microméthode est effectuée dans des microplaques, elle est plus rapide, et elle nécessite moins de sérum (50 $\mu$ l).

-La macrométhode est effectuée dans des tubes, elle est mieux adaptée à la détermination du PBS vis-à-vis de souches bactériennes exigeantes (1ml).

Les deux techniques sont corrélées.

### **3-3-MATERIEL**

#### **-Prélèvements de sang**

1-Chez les cinq sujets septicémiques, 10 ml de sang sont prélevés sur tube sec, sans anticoagulant puis transportés rapidement au laboratoire de bactériologie. Les sérums sont conservés à - 80°.

Deux prélèvements sont effectués par patient :

- S 1 : Avant le début du traitement empirique.

- S 2 : 48 heures après le début de l'antibiothérapie (Imipénème-Amikacine) au moment de la concentration maximale en antibiotique alors que le patient est agranulocytaire.

Le pouvoir bactéricide du sérum de ces cinq sujets septicémiques a été déterminé vis-à-vis de leur propre souche et des quatre souches de

référence.

2-Quatre prélèvements sont effectués chez 15 patients inclus dans le protocole :

- S 1 : Avant le début du traitement antibiotique empirique.

- S 2 : 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention (Imipénème-Amikacine) alors que le patient est agranulocyttaire.

- S 3 : Sept jours après le début du traitement antibiotique. Deux cas doivent être différenciés :

-1er cas : l'apyrexie est obtenue 48 heures après le début de l'antibiothérapie, aucune modification n'est donc apportée au traitement empirique.

-2 ème cas : l'apyrexie n'étant pas obtenue, la Vancomycine est ajoutée en deuxième intention.

-S 4 : Lors de la sortie d'agranulocytose (nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 0,5 G / l), ou avant l'interruption du traitement empirique .

Les prélèvements S 2, S 3, S 4 sont effectués à la concentration minimale en antibiotique.

### **-Les bactéries**

Le PBS des sujets septicémiques a été déterminé vis-à-vis des bactéries isolées dans les hémocultures. Il s'agit de :

-*Staphylococcus aureus* : Sensible à l'Amikacine, à l'Imipénème et à la Vancomycine.

-*Escherichia coli* : Sensible à l'Amikacine, et à l'Imipénème.

-*Streptococcus sanguis* (sensible à l'Imipénème et résistant à l'Amikacine) et *Staphylococcus epidermidis* (sensible à l'Amikacine, à l'Imipénème et à la Vancomycine) ont été isolés dans des hémocultures lors d'une septicémie polymicrobienne.

-*Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* : Ces deux bactéries, sensibles à l'Amikacine, et à l'Imipénème, ont été isolées lors d'une septicémie polymicrobienne.

-*Klebsiella pneumoniae* et *enterobacter aerogenes*. Ces deux germes, sensibles à l'Amikacine, et à l'Imipénème, ont été isolées lors d'une septicémie polymicrobienne.

Les quatre bactéries de référence ont été choisies parmi les espèces bactériennes les plus fréquemment isolées chez les sujets agranulocytaires.

Il s'agit de :

-2 bacilles à gram négatif :

-*Escherichia coli*: ATCC 25922. Sensible à l'Amikacine (CMI:0,25mg/l) et à l'Imipénème (CMI:0,25mg/l).

-*Pseudomonas aeruginosa* : ATCC 27853. Sensible à l'Amikacine (CMI:1mg/l) et à l'Imipénème (CMI:2mg/l).

-2 cocci à gram positif :

-*Staphylococcus aureus* : ATCC 25923. Sensible à l'Amikacine (CMI:0,25mg/l), à l'Imipénème (CMI:0,25mg/l) et à la Vancomycine ( CMI:0,5mg/l).

-*Enterococcus faecalis* : ATCC 29212. Sensible à l'Imipénème (CMI:2mg/l) et à la Vancomycine (CMI:2mg/l).

### 3-4-METHODES

#### **-Matériel**

Microplaque de 96 puits type FALCON constituée de 8 rangées de 12 puits.

Eau peptonée exempte d'indole : Milieu liquide permettant la croissance des bactéries ne présentant pas d'exigences particulières.

Bouillon glucosé tamponné ( Diagnostic Pasteur code 53365 )

Sérum filtré de cheval : Ampoule de 10 ml. (Diagnostic Pasteur code 61311).

Mueller-Hinton liquide : Sa composition est standardisée selon les normes de l' O.M.S. (pH=7.4, la concentration en ions Mg<sup>+</sup> et Ca<sup>++</sup> est respectivement de 16 mmoles/l et 1,1 mmoles/l ).

Eau peptonée au rouge de phénol. Ce milieu est utilisé pour l'étude de la fermentation des glucides par les microorganismes. (Diagnostic Pasteur code 54185).

Solution de glucose à 30 %. (Diagnostic Pasteur code 62241).

Gélose Mueller-Hinton. Sa composition est standardisée selon les normes de l'O.M.S.

Densitomètre API 1510.

### **-Préparation de l'inoculum**

Quatre à cinq colonies de l'une des quatre souches de référence ou de la bactérie responsable de la septicémie sont mises dans un milieu liquide approprié à la bactérie : les Enterobactéries et les Pseudomonas dans une eau peptonée, les staphylocoques et les streptocoques dans un bouillon glucosé tamponné puis placés à l'étuve à 37° pendant 18 heures. La densité de ce milieu liquide est ensuite mesurée à l'aide d'un densitomètre puis ajustée à  $10^8$  CFU /ml par dilution dans une eau peptonée. Ce bouillon de culture est dilué au 1/1000 dans un milieu constitué de 10 ml d' eau peptonée au rouge de phénol et 300  $\mu$ l de la solution de glucose à 30 %, afin d'obtenir  $10^5$  CFU / ml.

La gamme d'étalon de l'inoculum bactérien est réalisée de la façon suivante. L'inoculum est dilué de  $10^{-1}$  à  $10^{-4}$  dans de l'eau distillée stérile. 10 $\mu$ l de chaque dilution sont ensuite étalés à la surface d'une gélose au sang. Après une incubation de 18 à 24 heures à 37°, des colonies se sont développées au niveau de chaque strie.

Le nombre de colonies donné par le bouillon pur correspond à 100% de survivants.

Le nombre de colonies donné par le bouillon dilué au 1/1000 correspond à 0,1 % de survivants soit une bactéricidie à 99,9 %.

### **-Préparation de la microplaque**

-50  $\mu$ l d'un milieu de dilution constitué de sérum de cheval filtré et de Mueller Hinton liquide à volume égal sont inoculés dans les cupules N°2 à 12.

-50  $\mu$ l du sérum du malade sont inoculés dans la cupule N°1.

-Dans la cupule N°2, 50 $\mu$ l de sérum du malade sont déposés, puis dilués successivement jusqu'à la cupule N°11 en aspirant chaque fois 50  $\mu$ l.

- 50  $\mu$ l de l'inoculum bactérien à  $10^5$  CFU/ml sont ensuite rajoutés dans chaque cupule. Le volume total dans chaque cupule est de 100 $\mu$ l. On obtient des dilutions du sérum de 1/2 à 1/2048 dans les cupules N°1 à N°11.

- La cupule N°12 est une cupule témoin sérum. Elle contient 50 $\mu$ l de sérum non dilué et 50 $\mu$ l du milieu de dilution.

-Les plaques sont ensuite recouvertes du couvercle.

-La manipulation est réalisée en double.

-Les microplaques sont placées 18 heures à 37°.

### **-Détermination de la bactériostase**



Elle est définie par la plus grande dilution du sérum dans laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible. L'adjonction du rouge de phénol facilite cette détermination car il vire au jaune en présence d'une bactérie fermentant le glucose.

### **-Détermination de la bactéricidie**

10  $\mu$ l de chaque cupule sont prélevés à l'aide d'un "multipoint inoculator" et repiqués sur une gélose Mueller-Hinton. Après 18 heures d'incubation à 37°, le pouvoir bactéricide du sérum est déterminé par la plus grande dilution du sérum ayant tuée 99,9 % des bactéries présentes dans l'inoculum final. La bactéricidie à 99,9 % est mesurée en se référant à une gamme d'étalonnage réalisée à partir de l'inoculum bactérien.

# RESULTATS

## RESULTATS

### 1-POPULATION

Cette étude prospective a été effectuée pendant huit mois, du premier juin 1988 au premier février 1989 dans le service d'hématologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Grenoble.

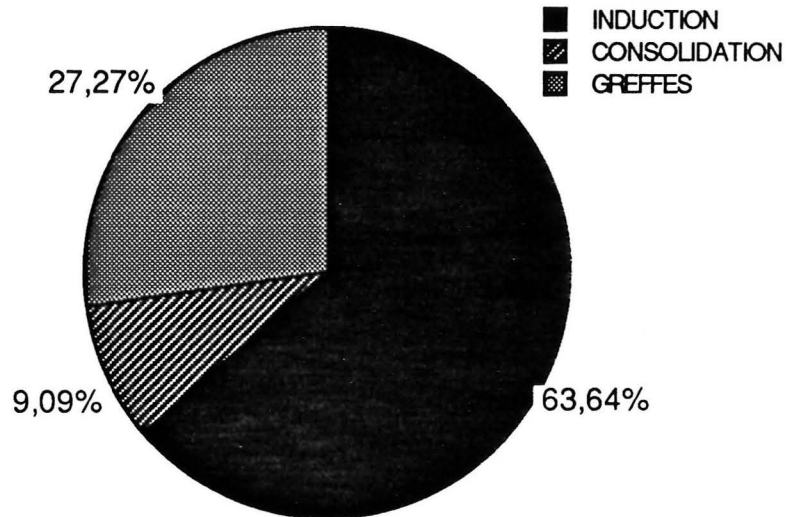
33 patients dont 24 hommes et 9 femmes ont été inclus dans le protocole.

L'âge moyen de ces patients est de 44 ans. (Ages extrêmes : 15 et 74 ans).

### DIAGNOSTICS HEMATOLOGIQUES DES 33 PATIENTS AGRANULOCYTAIRES FEBRILES

DIAGNOSTIC	NOMBRE D'EPISODES FEBRILES	REPARTITION PAR SEXE
Leucémies aiguës	27	Hommes : 20 - Femmes : 7.
Leucémies chroniques	3	Hommes : 1- Femmes : 2.
Autres	3	Hommes : 3.
Total	33	Hommes : 24 - Femmes : 9.

## STADES THERAPEUTIQUES DES LEUCEMIES AIGUES



## 2- REPARTITION DES EPISODES FEBRILES

### 2-1-SELON L'ORIGINE DE LA FIEVRE

Type de la fièvre	nombre	Pourcentage
septicémie	7	23
bactérienne documentée	5	14
virale ou fongique documentée	0	0
d'origine indéterminée	21	63
Total	33	100

Ce tableau définit les caractéristiques des épisodes fébriles. Les fièvres d'origine indéterminée regroupent:

-Les fièvres cliniquement infectieuses, non documentées sur le plan bactériologique et fongique, évoluant favorablement sous antibiotiques et antifongiques en l'absence d'étiologie immunologique, ou toxique.

-Les fièvres d'origine non infectieuse probable.

## **2-2-SELON L'ENVIRONNEMENT ET LA DECONTAMINATION DIGESTIVE**

	Secteur non protégé	Secteur protégé - Décontamination digestive.	Secteur stérile - Décontamination digestive.
Septicémies	5	0	2
Fièvres documentées	1	0	4
Fièvres non documentées	5	4	12
Total	11	4	18

## **2-3-ANALYSES DES EPISODES INFECTIEUX DOCUMENTES**

### **2-3-1-Les septicémies**

#### **-Etiologies des septicémies**

Chez les patients agranulocytaires, toute bactériémie, définie par le passage transitoire de bactéries dans le sang doit être considérée comme une septicémie.

Nombre de septicémie : 7/33 (21,2%)

L'épisode fébrile est apparu en moyenne sept jours après le début de l'agranulocytose.

Nombre de bactéries isolées : 10

**-ENTEROBACTERIACEAE : 5**

-*Escherichia coli* : 1

-*Enterobacter aerogenes* : 1

-*Enterobacter cloacae* : 1

-*Klebsiella pneumoniae* : 2

**-COCCI A GRAM POSITIF : 4**

-*Staphylococcus aureus* : 1

-*Staphylococcus epidermidis* : 2

-*Streptococcus sanguis* : 1

**-BACILLES A GRAM POSITIF : 1**

-*Corynebacterium species*: 1

3 Septicémies étaient polymicrobiennes, il s'agissait de :

-*Klebsiella pneumoniae/Enterobacter aerogenes* : 1

-*Klebsiella pneumoniae/Enterobacter cloacae* : 1

-*Staphylococcus epidermidis/ Streptococcus sanguis* : 1

**Répartition des septicémies en fonction de l'environnement et de la décontamination digestive.**

<i>Germes</i>	Secteur non protégé	Secteur protégé Décontamination	Secteur stérile Décontamination
<i>Entero bacteriaceae</i>	5	0	0
<i>S. aureus</i>	1	0	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
<i>S. sanguis</i>	1	0	0
<i>Corynebacterium</i>	1	0	0

**2-3-2-Les pneumopathies**

Dans cette série, le diagnostic de pneumopathie a été posé une seule fois. Le germe a été retrouvé au lavage broncho-alvéolaire,

effectué lors de la fibroscopie bronchique. Il s'agit d'un *Aeromonas hydrophila*, sensible à l'Amikacine et à l'Imipénème. Sa responsabilité a été retenue en l'absence d'autres étiologies. Les signes cliniques et radiologiques ont régressé avec le traitement antibiotique associant Imipénème-Amikacine-Vancomycine, et l'apyrexie a été obtenue au neuvième jour.

### 2-3-3-Les autres épisodes fébriles documentés

#### -Les bactéries isolées

#### FOYERS

#### GERMES

INFECTIONS URINAIRES : 3

-*Escherichia coli* : 2

-*Morganella morganii* : 1

-*Streptocoque D* : 1

INFECTION CUTANEE : 1

- *Staphylococcus aureus* : 1

### 2-4-ANALYSES DES EPISODES FEBRILES NON DOCUMENTES

Seuls certains épisodes fébriles peuvent être bactériologiquement documentés, un grand nombre de fièvres reste d'origine indéterminée. (FUO : fever of unexplained origin) (32, 64). Les FUO représentent un



cadre hétérogène mais semblent être en majorité d'origine bactérienne, fongique, ou virale.

La FUO est sensible aux antibiotiques, lorsque l'apyrexie est obtenue après 72 heures de traitement.

Une FUO est sensible à l'Amphotéricine B, lorsque l'apyrexie est obtenue cinq jours après l'administration d'Amphotéricine B.

Les FUO ne répondant ni aux antibiotiques ni aux antifongiques, représentent les réelles fièvres d'origine indéterminée.

### REPARTITION DES FIEVRES D'ORIGINE INDETERMINEE ( FUO ) EN FONCTION DE L'ENVIRONNEMENT ET DE LA DECONTAMINATION DIGESTIVE

	Secteur non protégé	Secteur protégé - Décontamination digestive.	Secteur stérile - Décontamination digestive.
FUO cédant aux antibiotiques à J3 ( 9 cas )	3	3	3
FUO cédant à l'Amphotéricine à J7 ( 8 cas )	2	0	6
FUO ne cédant ni aux ATB ni à l'Amphotéricine ( 4 cas )	0	1	3
Total des FUO ( 21 cas )	5	4	12

## **2-5-CONCLUSION**

Le tableau I rapporte l'incidence des mesures prophylactiques sur les épisodes fébriles; il apparait que 54,5 % des patients hospitalisés dans un secteur non protégé ont une infection bactérienne documentée, avec une prédominance de septicémies à bacilles à Gram négatif contre 33,3% des patients hospitalisés en secteur stérile et recevant une décontamination digestive associée à une nourriture stérile.

La durée du traitement antibiotique et de l'épisode fébrile n'est pas modifiée par ces mesures prophylactiques.

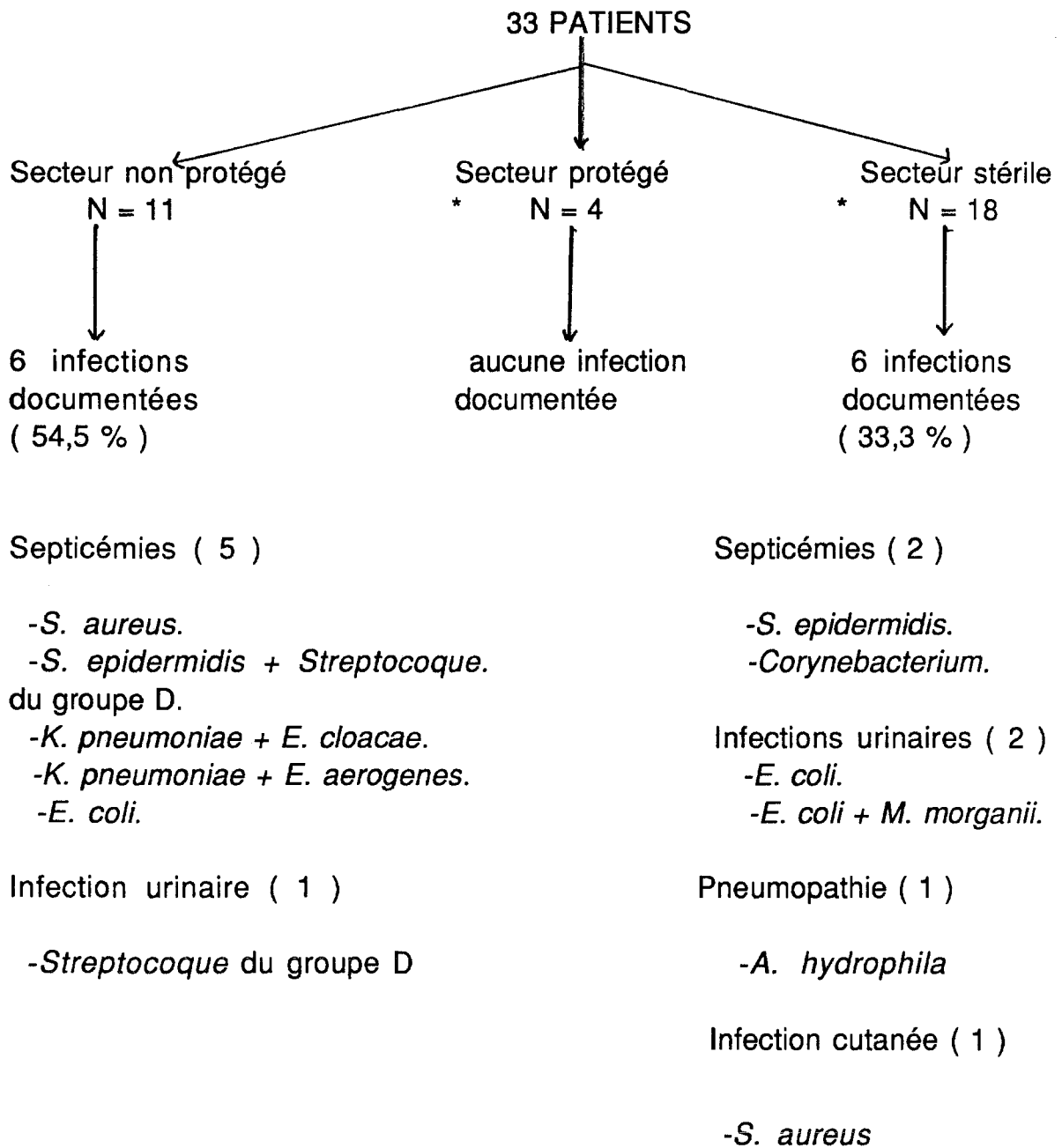


TABLEAU I

Incidence des mesures prophylactiques chez les 33 patients traités

\* : Décontamination digestive associée à une nourriture stérile.

### **3-EFFICACITE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE**

#### **3-1-EFFICACITE GLOBALE DE L'ANTIBIOTHERAPIE**

L'efficacité du traitement antibiotique est évaluée par l'obtention d'une apyrexie, par la stérilisation des hémocultures et des prélèvements bactériologiques initialement positifs effectués 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention, et par la régression des signes cliniques et radiologiques de l'épisode infectieux.

Le traitement antibiotique de première intention (Imipénème-Amikacine) instauré six heures après le début de l'épisode fébrile, ou de deuxième intention (Imipénème-Amikacine-Vancomycine) instauré à 48 heures en cas de persistance de la fièvre a été efficace sur l'ensemble des épisodes fébriles documentés. En effet les bactéries isolées dans les hémocultures et dans les prélèvements bactériologiques étaient toutes sensibles au traitement antibiotique instauré (TableauX II, III, IV). Les hémocultures et les prélèvements bactériologiques effectués deux jours après le début du traitement étaient tous négatifs.

L'apyrexie a été obtenue à 48 heures chez trois patients septicémiques et chez quatre patients sans infection documentée. Chez les autres patients, l'apyrexie a été obtenue plus tardivement (Tableau V).

Aucun décès de cause infectieuse n'est survenu.

	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>E. coli</i>
Amoxicilline	R	R	R	R	R
Amoxicilline + Acide clavulanique	S	S	S	R	S
Ticarcilline	S	R	R	S	R
Imipénème	S	S	S	S	S
Ceftazidime	S	S	S	S	S
Amikacine	S	S	S	S	S
Péfloxacine	S	S	S	S	S

TABLEAU II

Sensibilité des bactéries à Gram négatif isolées dans les hémocultures

	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. sanguis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Corynebacterie spp</i>
Pénicilline G	R	S	S	R	L
Ampicilline	R	S	S	R	S
Oxacilline	S	S	S	S	NT
Imipénème	S	S	S	S	S
Amikacine	S	S	R	S	S
Vancomycine	S	S	NT	S	NT

TABLEAU III

Sensibilité des bactéries à Gram positif isolées dans les hémocultures

S : sensible; R : résistant; NT : non testé.

	A. hydrophila	E. coli	M. morganii	Streptocoque D	S. aureus
Pénicilline G	R	R	R	L	R
Ampicilline	R	R	R	S	R
Amoxicilline + Acide clavulanique	L	S	R	S	S
Oxacilline	R	R	R	R	S
Ticarcilline	S	R	S	R	NT
Imipénème	S	S	S	S	S
Amikacine	S	S	S	R	S
Péfloxacine	S	S	S	R	S

TABLEAU IV

Sensibilité des bactéries isolées lors des épisodes fébriles documentés

Apyrexie obtenue	à J 2	entre J 2 et J 5	entre J 5 et J 7	après J 7
Type de la fièvre				
septicémie (7 cas)	3	3	1	0
bactérienne documentée (5 cas)	0	1	2	2
d'origine indéterminée (21 cas)	4	9	4	4
Total (33 cas)	7	13	7	6

TABLEAU V

Délai d'obtention de l'apyrexie

### **-Surinfections et superinfections**

Une rechute ou surinfection est caractérisée par la réapparition de l'épisode infectieux après l'arrêt de l'antibiothérapie, avec la même documentation bactériologique. Aucune rechute n'est survenue chez nos malades.

Les superinfections ont été définies, comme des infections survenant secondairement au site de l'infection initiale, ou à distance, et engendrées par une ou des bactéries non impliquées lors de la mise en route du traitement antibiotique. Elles peuvent apparaître durant le traitement antibiotique et jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement. Aucune surinfection ne s'est manifestée. Aucun *Pseudomonas cepacia* ou *Enterococcus faecium* habituellement résistant à l'imipénème n'a été isolé chez les 33 patients.

### **-Acquisition de résistance au cours du traitement**

Aucune acquisition de résistance n'est apparue.

### **-DUREE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE.**

-La durée moyenne est de 22 jours.

-La durée moyenne lors de fièvres bactériologiquement documentées est de 20 jours.

-La durée moyenne lors de fièvres d'origine indéterminée est de 24 jours.

### 3-2-EFFETS SECONDAIRES DE L'ANTIBIOTHERAPIE

#### 3-2-1-Toxicité rénale :11/33 (33%)

La toxicité rénale se traduit par une créatinémie supérieure à 120 micromoles/litre et par une insuffisance rénale. L'aminoside ayant une influence possible sur l'apparition de cette insuffisance rénale, les dosages sont effectués systématiquement au deuxième jour (J2), au huitième jour (J8), au quinzième jour (J15), et au vingt-deuxième jour (J22) après le début de l'antibiothérapie.

Les résultats des dosages d'Amikacine et l'apparition d'une toxicité rénale sont présentés dans les tableaux VI et VII.

-Onze patients sur 33 (33%) ont développé une toxicité rénale. Huit de ces onze malades ont des taux d'aminosides non toxiques à la vallée et au pic au cours du traitement. Du fait de l'insuffisance rénale, la posologie d'aminoside administrée a été diminuée chez cinq patients, alors que chez trois patients, la posologie n'a pas été modifiée.

-Sept patients ont eu un taux résiduel élevé (supérieur à cinq mg/l) :

-l'un à J2,

-cinq à J8, dont deux pour lesquels la concentration résiduelle est encore élevée à J15.

-l'un à J15.

Trois de ces sept malades ont une toxicité rénale, les cliniciens ont dans ce cas, diminué la posologie des aminosides. Chez les quatre autres patients ayant un taux résiduel élevé sans toxicité rénale, la posologie de l'Amikacine a été diminuée dans un seul cas.



-Deux patients ont des concentrations toxiques au pic , l'un à J8 et l'autre à J15. Dans les deux cas, la dose d'aminoside administrée a été diminuée.

### **3-2-2-Toxicité cutanée : 6/33 (18%)**

Cet effet secondaire lié au traitement antibiotique est survenu chez six patients.

Une toxicité cutanée a été attribuée trois fois à l'Impipémène qui était remplacée par la Péfloxacine ou la Ceftazidime, et trois fois à la Vancomycine qui était alors remplacée par la Teicoplanine.

### **3-3-2-Toxicité auditive :**

Aucun audiogramme n'a été effectué au cours du traitement, nous ne pouvons donc pas estimer l'incidence de cette toxicité.

NOMS	DOSES	J 2			J 8			TOXICITE RENALE	
		T 0	T1/2H	T1H	DOSES	T 0	T1/2H		T1H
LIB	250X2	0,7	9,3	7,4	300X2	2,4	18,2	12,9	OUI
DUJ	500X2	<1	17,5	13,9	Arrêt				OUI
GON	500X2	1,4	12,7	10,9	250X2	1,3	12,8	8	OUI
GAI	500X2	1,9	18	12,9	500X2	1,7	13,3	10,9	
VIE	500X2	0,5	12,9	11,1	500X2	0,2	28,8	13,3	
PIC	500X2	1,6	30	23,3	300X2	1,4	14,9	12,2	
ARM	250X2	0	15,9	9,5	200X2	0,2	24,1	25	OUI
BRO	300X2	1,5	30	13,5	300X2	1,2	>55	33,5	
PON	150X2	2,2	9,1	7,5	250X2	2,5	16,6	14,8	
MAR	500X2	1,1	17,9	16,1	500X2	6,3	26,5	19,8	
GRO	200X2	1,3	9,9		200X2	3,3	16	14,2	
SAR	300X2	1,5	19,1	8,7	300X2	5,3	23	22,3	OUI
CHA	500X2	0,8	21,8	20,6	500X2	2,9	24,4	17,9	OUI
GAU	300X2	1	10,7	15,2	300X2	0,9	13	9,5	
ROB	400X2	4,2	20,6	17,5	250X2	3,7	NF	9	
CHAB	500x2	<1	16,6	11,9	500x2	<1	14	10	
RAT	300x2	1,3	14,1	8,9	300x2	2,5	14,5	8,4	OUI
DIA	500x2	0,4	17,3	15,3	NF				
HOL	300X2	0	18,4	14,3	300X2	0,8	14,3	8,8	
GON	500X2	1,9	28,5	16,2	250X2	8,4	22,1	23,1	OUI
VIE	500X2	0,1	NF	16,7	500X2	0,6	18,2	13,9	
ARM	400X2		24,1	25	400X2	1,5	27,6	13,6	
DEV	500X2	14,3	24	17,3	500X2	3,7	30,7	24,1	
BAT	300X2	0	5,1	7,2	300X3	0	10	4,6	
ABE	350X2	0,6	14,9	10,8	200X3	2,3	11,5	8,3	
DELL	500X2	0,8	15,3	28,1	500X2	8,3	26,7	23,4	OUI
DEL	500X2	0,8	15,3	28,1	500X2	2,9	20,8	14,9	OUI
ROB	500X2	4,6	19	13,2	NF				
GAL	500X2	3,3	16	14,2	500X2	1,2	22,3	17,8	
FIA	350X2	1,1	21,9	15,9	350X2	6,4	14,3	11,6	
DEL	500X2	<1	17,4	NF	500X2	<1	12,3	9,3	
FRE	500X2	3,9	28,1	23,5	250X2	3,6	25,2	17,6	OUI
BUR	500X2	0,6	15,5	10,9	500X2	<1	11,9	13,3	

TABLEAU VI

Résultats des dosages d'Amikacine (en mg/l) effectués deux jours (J2) et huit jours (J8) après le début du traitement antibiotique

TO : Taux résiduel. T1/2h et T1/H : Taux, une demi-heure et une heure après la fin de la perfusion d'Amikacine.

NF: Dosages non effectués.

NOMS	DOSES	J15			DOSES	J22			TOXICITE
		T 0	T1/2H	T1H		T 0	T1/2H	T1H	RENALE
LIB	300X2	2,8	20	16,9					OUI
GON	250X2	1,9	28,5	16,2					OUI
VIE	500X2	0,2	28,8	13,6	450X2	1,3	22	11	
PIC	300X2	3,2	14,5	12,3					
PON	300X2	1,8	12,9	9,7					
MAR	500X2	10	29,6	20,9					
GRO	200X2	2,5	11,8	12,7					
SAR	250X2	3,8	44,8	NF					
CHA	150X2	1,3	10,4	8,5					OUI
CHAB	500X2	1,7	24	18,9					
GON	200X2	2,6	14,7	12,1	200X2	4,2	12,8	13,8	OUI
VIE	500X2	1,5	18	14,3					
BAT	300X3	2,2	17,5	16,6					
ABE	200X3	2	4,6	3,6					
DELL	500X2	7,8	20,8	19,3	250X2	1	16,2	15,5	OUI
DEL	250X2	2	11,5	8,1	250X2	3,9	16,7	12,4	OUI
GAL	500X2	6,8	14,3	11,6	250X2	4	15,1	13,1	
DEL	500 X2	<1	7,4	3					OUI
FRE	250X2	5	16,2	12,5					OUI
BUR	500X2	<1	12	9,3					

**TABLEAU VII**

Résultats des dosages d'Amikacine (en mg/l) effectués quinze jours (J15) et vingt-deux jours (J22) après le début du traitement antibiotique

#### **4-RESULTATS DU POUVOIR BACTERICIDE DES SERUMS (PBS)**

##### **4-1-RESULTATS DU POUVOIR BACTERICIDE DES SERUMS PRELEVES CHEZ LES SUJETS SEPTICEMIQUES**

Les résultats sont exprimés par le titre correspondant à l'inverse de la dilution bactéricide du sérum.

-Les PBS ont été effectués vis-à-vis des souches isolés chez les patients. (Tableau VIII)

Deux prélèvements sont effectués par patient :

- S 1 : Avant le début du traitement empirique.

- S 2 : 48 heures après le début de l'antibiothérapie (Imipénème-Amikacine) au moment de la concentration maximale en antibiotique alors que le patient est agranulocytaire.

Tous les PBS sont supérieurs à 16 sauf celui vis-à-vis du *Streptococcus sanguis*.

L'évolution clinique de ces cinq patients a été favorable, l'apyrexie a été obtenue en moyenne à 2,4 jours, et les prélèvements bactériologiques effectués 48 heures après le début du traitement empirique étaient stériles.

-Les sérums de ces patients ont été testés vis-à-vis des quatre souches de référence (Tableau IX).

Les PBS vis-à-vis d'*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* sont tous supérieurs ou égaux à 16. Par contre vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis* et du *Pseudomonas aeruginosa*, les PBS sont tous inférieurs à 8.

Numéro du dossier	Bactéries isolées	PBS avant l' antibiothérapie	PBS à 48H de traitement
1	S. aureus	0	16
2	E. coli	0	32
3	S. sanguis	0	4
	S. epidermidis	0	16
4	K. pneumoniae	0	16
	E. cloacae	0	16
5	K.pneumoniae	0	16
	E.aerogenes	0	32

**TABLEAU VIII**

Résultats des PBS des cinq sujets septicémiques effectués vis-à-vis de leur propre souche.

N°	E.coli	P.aeruginosa	S. aureus	E.faecalis
1	32	4	32	8
2	256	2	64	4
3	16	2	16	4
4	32	2	32	4
5	16	2	32	4

**TABLEAU IX**

Résultats des PBS à 48 heures des cinq sujets septicémiques effectués vis-à-vis de leur propre souche

#### **4-2-RESULTATS DES PBS EFFECTUES VIS-à-VIS DES 4 BACTERIES DE REFERENCE**

-Les résultats exprimés en titre (inverse de dilution), sont présentés dans les tableaux X, XI, XII, XIII, XIV, XV et les figures I, II, III, IV.

-Quatre prélèvements sont effectués chez les 15 patients

- S 1 : Avant le début du traitement antibiotique empirique.

- S 2 : 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention.

- S 3 : Sept jours après le début du traitement antibiotique.

- S 4 : Lors de la sortie d'agranulocytose ou avant l'interruption du traitement empirique .

#### **-Résultats des PBS vis-à-vis d'Escherichia coli**

(Tableau X, Figure I)

-L'activité bactéricide du sérum seul est nulle chez 14 patients sur les 15.

-33 sérums sur l'ensemble des 45 sérums prélevés au cours du traitement sont supérieurs ou égaux à 8.

-Six patients ont un PBS supérieur à 16 sur leurs trois échantillons.

-Trois patients ont un PBS faible (inférieur à 4) persistant au cours du traitement.

-Aucune différence significative n'apparaît entre les résultats obtenus sur les sérums S2, S3, S4.

**-Résultats des PBS vis-à-vis de Pseudomonas aeruginosa**

(Tableau XI, Figure II)

- L'activité bactéricide du sérum seul est nulle chez les 15 patients.
- Tous les résultats sont faibles : le titre des PBS ne dépasse jamais 8.
- Deux malades ont un taux nul sur les trois prélèvements.
- Six patients ont des taux stables à 2 ou 4.
- Aucune différence significative n'apparait entre les résultats des PBS obtenus sur les sérums S2, S3, S4.

**-Résultats des PBS vis-à-vis de Staphylococcus aureus**

(Tableau XII, Figure III)

- L'activité bactéricide du sérum seul est nulle chez les 15 patients.
- 33 sérums sur l'ensemble des 45 prélevés au cours du traitement sont supérieurs ou égaux à 8.
- 13 patients ont des taux supérieurs à 16 sur les trois échantillons.
- La majorité des sérums est à 32.
- Aucune différence significative n'apparait entre les résultats des PBS obtenus sur les sérums S2, S3, S4.

**-Résultats des PBS vis-à-vis d'Enterococcus faecalis**

(Tableau XIII, Figure IV)

- L'activité bactéricide du sérum seul est nulle chez les 15 patients.

- Aucun taux ne dépasse 16.
- Trois patients ont une activité bactéricide nulle sur le sérum S2.
- Une différence significative apparait entre les résultats des PBS effectués sur S2 et S3.



MALADES	PBS S1	PBS S2	PBS S3	PBS S4
BUR	0	8	16	16
CHA	0	4	16	16
DUJ	0	4	8	4
GRO	0	32	32	16
GON	0	32	256	128
GAI	0	4	8	8
MAR	0	8	8	32
SAR	2	4	32	4
VIE	0	4	4	4
RAT	0	16	8	8
GON	0	4	64	64
LIB	0	32	32	64
CHA	0	16	16	64
BRO	0	32	32	32
ARM	0	16	32	32

**TABLEAU X**

Résultats de PBS effectués vis-à-vis d'Escherichia coli

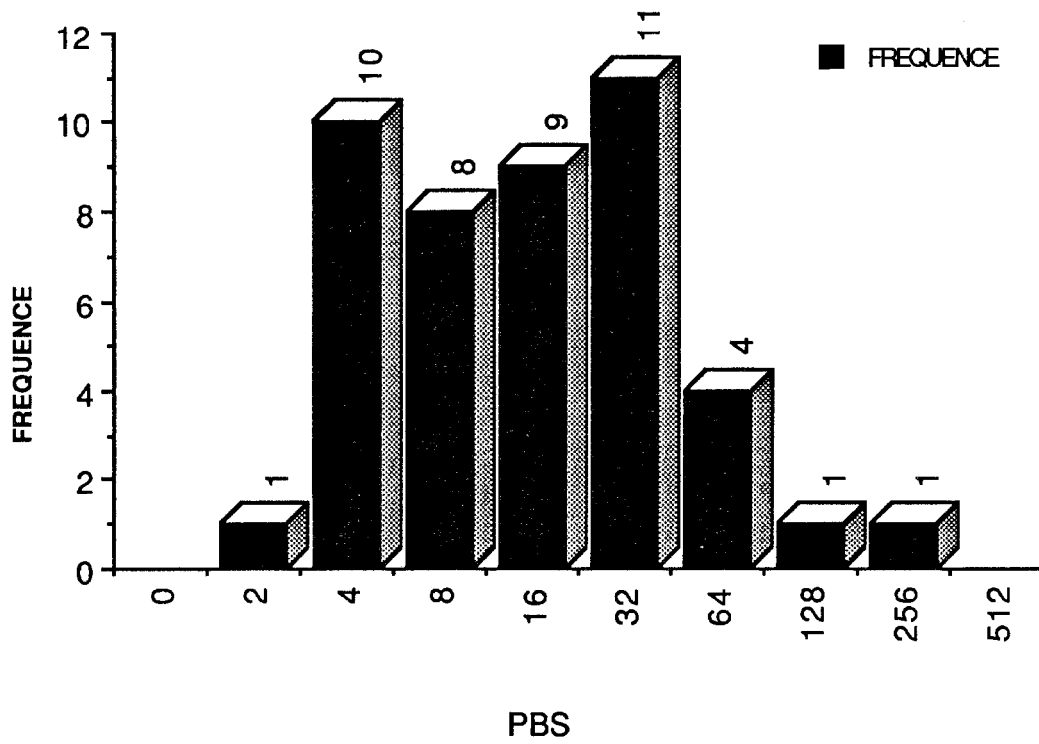
Les résultats sont exprimés en titre.

-S 1 : Avant le début du traitement antibiotique empirique.

-S 2 : 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention.

-S 3 : Sept jours après le début du traitement antibiotique.

-S 4 : Lors de la sortie d'agranulocytose ou avant l'interruption du traitement empirique .

**FIGURE I**

Répartition des PBS effectués vis-à-vis d'Escherichia coli sur les sérums S2, S3, S4

NOMS	PBS S1	PBS S2	PBS S3	PBS S4
BUR	0	2	2	2
CHA	0	4	8	8
DUG	0	4	4	4
GRO	0	2	2	2
GON	0	2	2	2
GAI	0	2	0	4
MAR	0	0	0	0
SAR	0	2	2	0
VIE	0	0	0	0
RAT	0	0	2	0
GON	0	0	2	2
LIB	0	0	0	4
CHA	0	0	4	4
BRO	0	2	2	2
ARM	0	2	2	2

**TABLEAU XI**

Résultats des PBS effectués vis-à-vis de Pseudomonas aeruginosa

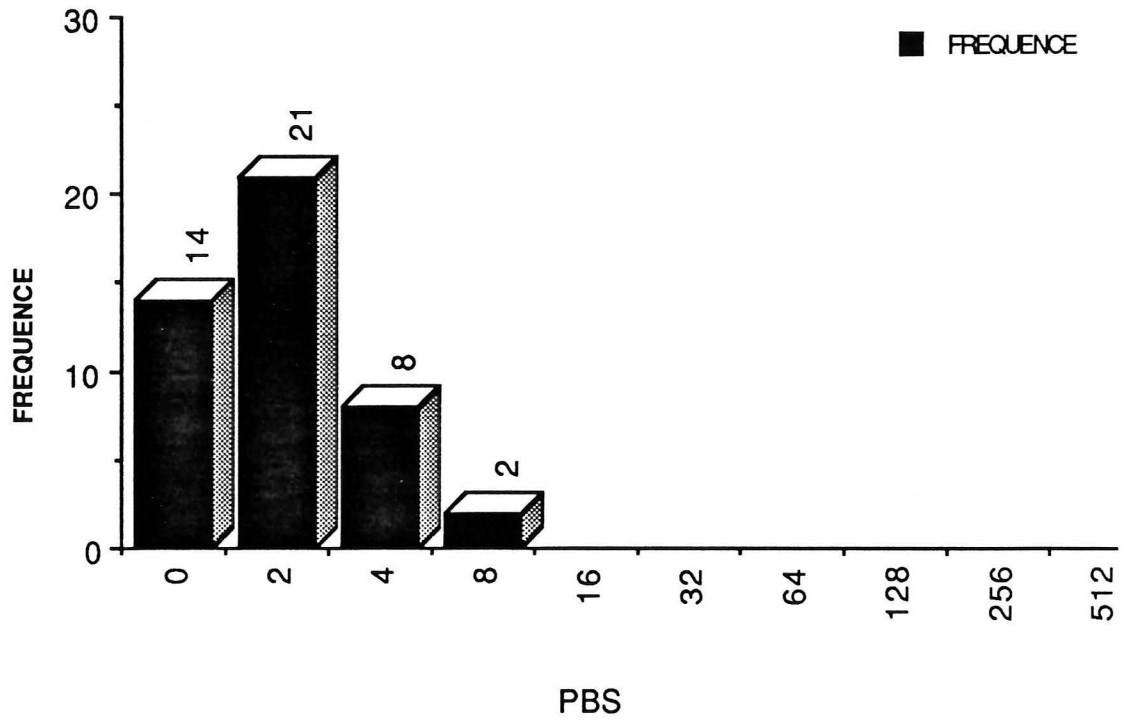
Les résultats sont exprimés en titre.

-S<sub>1</sub>: Avant le début du traitement antibiotique empirique.

-S<sub>2</sub> : 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention.

-S<sub>3</sub> : Sept jours après le début du traitement antibiotique.

-S<sub>4</sub> : Lors de la sortie d'agranulocytose ou avant l'interruption du traitement empirique .



**FIGURE II**

Répartition des PBS effectués vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* sur les sérums S2, S3, S4.

MALADES	PBS S1	PBS S2	PBS S3	PBS S4
BUR	0	32	64	32
CHA	0	4	8	16
DUG	0	64	128	64
GRO	0	512	512	512
GON	0	32	32	32
GAI	0	32	128	128
MAR	0	64	64	16
SAR	0	64	8	4
VIE	0	8	8	8
RAT	0	16	256	256
GON	0	16	64	64
LIB	0	32	8	32
CHA	0	16	128	64
BRO	0	16	16	32
ARM	0	32	32	16

TABLEAU XII

Résultats des PBS effectués vis-à-vis de Staphylococcus aureus

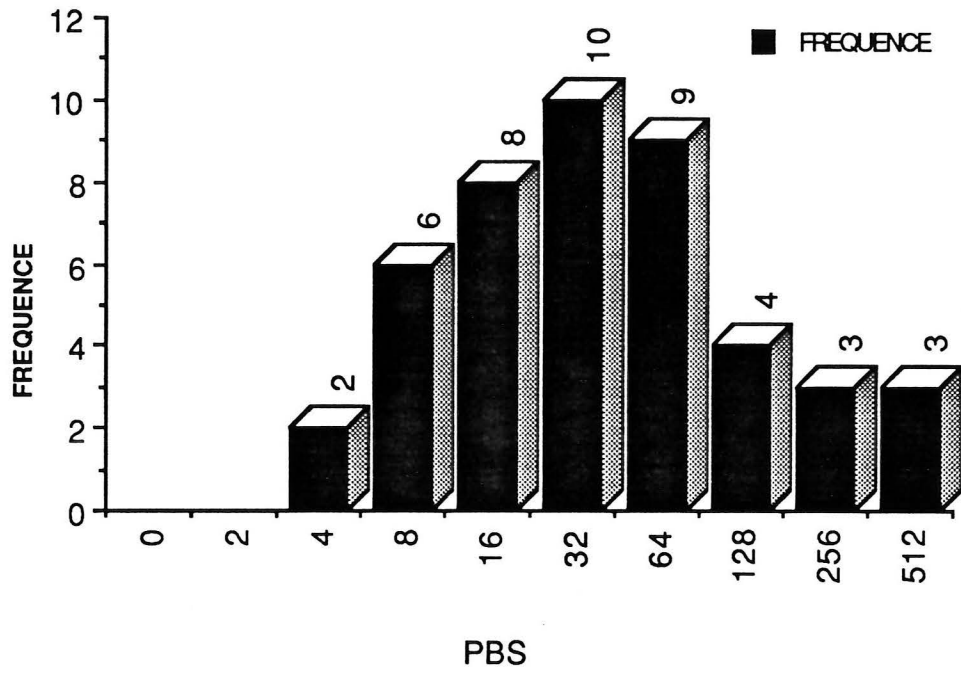
Les résultats sont exprimés en titre.

-S 1 : Avant le début du traitement antibiotique empirique.

-S 2 : 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention.

-S 3 : Sept jours après le début du traitement antibiotique.

-S 4 : Lors de la sortie d'agranulocytose ou avant l'interruption du traitement empirique .



**FIGURE III**

Répartition des PBS effectués vis-à-vis de Staphylococcus aureus sur les sérums S2, S3, S4

MALADES	PBS S1	PBS S2	PBS S3	PBS S4
BUR	0	2	2	2
CHA	0	2	0	4
DUJ	0	0	16	4
GRO	0	4	8	4
GON	0	2	4	4
GAI	0	0	0	4
MAR	0	0	4	4
SAR	0	4	2	4
VIE	0	4	8	8
RAT	0	0	2	2
GON	0	4	8	8
LIB	0	0	0	16
CHA	0	0	4	4
BRO	0	0	0	16
ARM	0	0	4	8

**TABLEAU XIII**

Résultats des PBS effectués vis-à-vis d'Enterococcus faecalis

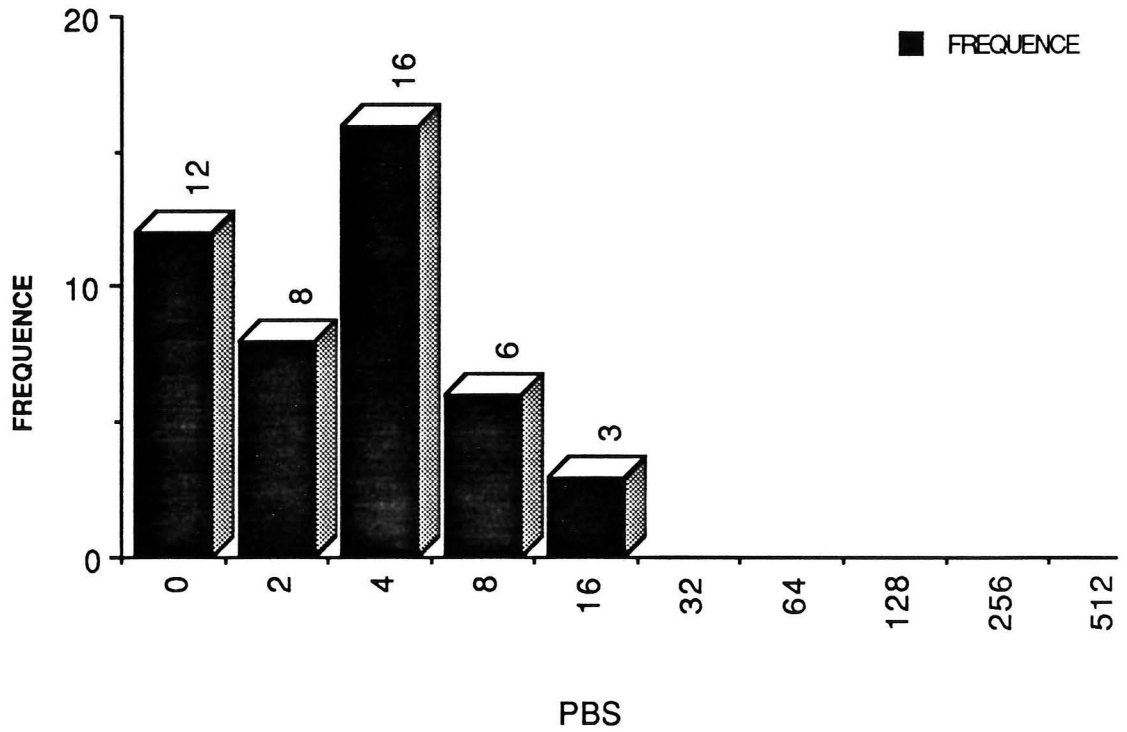
Les résultats sont exprimés en titre.

-S<sub>1</sub>: Avant le début du traitement antibiotique empirique.

-S<sub>2</sub> : 48 heures après le début de l'antibiothérapie de première intention.

-S<sub>3</sub> : Sept jours après le début du traitement antibiotique.

-S<sub>4</sub> : Lors de la sortie d'agranulocytose ou avant l'interruption du traitement empirique.

**FIGURE IV**

Répartition des PBS effectués vis-à-vis d'Enterococcus faecalis sur les sérums S2, S3, S4



SERUMS	S2	S3	S4
<b>BACTERIES</b>			
E. coli	53	93	80
E. faecalis	0	27	33
S. aureus	93	100	93
P. aeruginosa	0	7	7

TABLEAU XIV

Pourcentage des PBS  $\geq$  8 vis-à-vis des 4 bactéries de référence

SERUMS	S2	S3	S4
<b>BACTERIES</b>			
E. coli	100	100	100
E. faecalis	27	53	87
S. aureus	100	100	100
P. aeruginosa	13	20	33

TABLEAU XV

Pourcentage des PBS  $\geq$  4 vis-à-vis des 4 bactéries de référence

## **DISCUSSION**

## DISCUSSION

### 1-EFFICACITE DU TRAITEMENT EMPIRIQUE

De nombreux protocoles d'étude concernant l'antibiothérapie empirique chez le sujet agranulocytaire ont été publiés; ceux-ci comparent le plus souvent l'association de diverses bêta-lactamines à un aminoside. L'intérêt de ces associations est représenté par une vitesse de bactéricidie accrue, une activité synergique sur les bactéries, et par une diminution de l'émergence de mutants résistants.

L'association Imipénème-Amikacine administrée aux sujets agranulocytaires a été efficace sur l'ensemble des épisodes infectieux. Tous les prélèvements bactériologiques effectués 48 heures après le début de l'antibiothérapie sont négatifs, et l'apyrexie lors des septicémies est obtenue en moyenne après trois jours de traitement.

Dans notre étude, trois septicémies sur sept sont dues à des bacilles à Gram négatif et quatre à des bactéries à Gram positif. Cette fréquence correspond à celle retrouvée dans la littérature (65).

Il n'est apparu aucune acquisition de résistance, aucune surinfection, et aucune infection à *P.cepacia*, *P. maltophilia* ou à *E.faecium* au cours du traitement antibiotique.

Dans la littérature, les auteurs (82, 104) insistent sur l'émergence actuelle de cocci Gram positif chez les sujets agranulocytaires. L'augmentation des septicémies à cocci Gram positif est associée à la présence de cathéters veineux profonds, de chambres d'implantation. Afin de diminuer leur fréquence, certains auteurs (104) préconisent

une diminution de la durée du port des cathéters et des nouvelles techniques de cathéters.

L'efficacité bactériologique de la Vancomycine, instaurée en deuxième intention en cas de persistance de la fièvre à 48 heures, n'a pu être évaluée, car aucune souche de bactéries n'était résistante à l'Imipénème. De plus la modification de l'antibiothérapie de première intention à 48 heures semble trop précoce, pour affirmer un échec de la bithérapie puisque la fièvre persiste pendant 48 heures dans 75 % des infections bactériennes, malgré la sensibilité des bactéries au traitement antibiotique. L'efficacité de l'antibiothérapie pourrait être évaluée en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques et de l'antibiogramme de la bactérie isolée, puis modifiée plus tardivement en cas de persistance de l'épisode fébrile.

Dans une étude effectuée dans le même service d'hématologie en 1983, aucune différence significative n'était mise en évidence entre l'efficacité du TIMENTIN® (Ticarcilline associé à l'Acide Clavulanique) seul ou en l'association avec l'Amikacine. Les auteurs ont constaté que la sensibilité des bactéries durant l'étude ne s'était pas modifiée et que le risque d'émergence de résistance au cours du traitement n'était pas augmenté avec la monothérapie (18). Certains auteurs ont testé l'efficacité de l'Imipénème en monothérapie (10, 29, 43, 57, 105) chez l'agranulocytaire fébrile. Liang (57) a obtenu 76% de réponses positives lors d'infections documentées, les échecs étant des septicémies à *P. aeruginosa*. Bodey (10), en 1987, a obtenu des résultats similaires; des

bactéries résistantes (*P. maltophila* et *P. cepacia*) à l'imipénème apparaissaient au cours du traitement. Des études comparatives et randomisées seraient nécessaires pour d'évaluer plus précisément le rôle de cet antibiotique dans le traitement des complications infectieuses chez les sujets agranulocytaires, et l'intérêt de son association avec un aminoside.

Seuls certains épisodes fébriles peuvent être bactériologiquement documentés, dans la plupart des études, les fièvres restent d'origine indéterminée dans 40 à 60 % (74) des cas, alors qu'une documentation bactériologique est obtenue dans 25 à 50 % (32, 64) des cas. Sur les 33 épisodes fébriles, 21 (64%) étaient non documentés.

Des études ont été conduites visant à différencier précocement en fonction des critères cliniques et biologiques, les épisodes fébriles non documentés, des infections documentées. Mais les résultats sont restés négatifs (46).

Deux catégories de fièvre d'origine indéterminée (FUO) s'individualisent : les unes cèdent aux antibiotiques et aux antifongiques et les autres ne cédant ni aux antibiotiques ni aux antifongiques.

La FUO est sensible aux antibiotiques lorsque l'apyrexie est obtenue après 72 heures de traitement. Pizzo (75) a montré dans une étude randomisée qu'en interrompant l'antibiothérapie empirique prescrite devant une FUO, une infection bactérienne survenait dans 50 % des cas. Les germes responsables de ces infections étaient sensibles aux antibiotiques initialement administrés. Par contre, lorsque

l'antibiothérapie empirique était poursuivie, des infections bactériennes survenaient dans 6 % des cas. Joshi et Schimpff (46) ont obtenu des résultats similaires chez des patients présentant des fièvres infectieuses douteuses au cours d'agranulocytose prolongée.

Une FUO est sensible à l'Amphotéricine B lorsque l'apyrexie est obtenue cinq jours après la prescription de l'antifongique. Les infections fongiques sont particulièrement redoutées au cours des chimiothérapies lourdes (32,48). La précocité du traitement est essentielle à l'amélioration du pronostic lors de ces infections.

Dans notre étude , 9 fièvres d'origine indéterminée sur 21 ont cédé à l'Amphotéricine B . Le problème est de savoir si ces fièvres sont des infections fongiques non dépistées par des techniques actuelles utilisées.

Les FUO ne répondant ni aux antibiotiques ni aux antifongiques représentent 25 % des FUO.

Sont-elles dues à des infections bactériennes ou fongiques imparfaitement contrôlées ?

Sont-elles en relation avec une infection virale non détectée ou avec la chimiothérapie ?

La fréquence des infections virales au cours des chimiothérapies lourdes est diversement appréciée selon les équipes en fonction des méthodes de détection mise en oeuvre. Elles varient de 0 % (68) à 16 % (56).

Ces infections peuvent être évoquées devant certaines manifestations associant une fièvre, des anomalies hépatiques et une

leucopénie persistante (64). Elles sont habituellement dues au Cytomégalovirus, au virus d'Epstein-Barr, et à l'Herpès simplex virus. Ces épisodes fébriles non documentés peuvent également être d'origine médicamenteuse ou immunologique.

## **2-INTERETS DE LA PROPHYLAXIE ANTIINFECTIEUSE**

L'évaluation de la décontamination digestive et des techniques d'isolement ne peut pas être effectuée individuellement dans notre étude, puisque tous les sujets qui recevaient une décontamination digestive étaient hospitalisés en secteur stérile ou protégé.

Le bénéfice apporté par ces méthodes de prophylaxie a été démontré dans de nombreuses études (1, 12, 19). Le EORTC a récemment montré que la décontamination digestive réduisait l'incidence des infections bactériennes documentées de 44 à 28 % et des septicémies de 33 à 14 %.

Dans notre étude, nous avons six (27,3%) infections bactériennes documentées dont deux (9,1%) septicémies chez les 22 patients qui recevaient une décontamination digestive et qui étaient hospitalisés dans le secteur protégé ou stérile, et six (54,5%) infections dont cinq (45,4%) septicémies chez les onze patients hospitalisés dans des chambres conventionnelles. La différence obtenue est significative. (p=0,1)

Le choix entre une décontamination totale ou sélective est encore débattu; il doit être fait en fonction de leurs inconvénients respectifs. La décontamination totale est coûteuse et pose des problèmes de

compliance au traitement, impose une nourriture stérile, une surveillance bactériologique régulière et s'accompagne de l'émergence de souches résistantes aux aminosides; la décontamination sélective est de maniement plus aisé, ne nécessite pas de nourriture stérile mais reste compatible avec le risque d'acquisition de nouvelles bactéries.

### **3-SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE CHEZ LES SUJETS AGRANULOCYTAIRES FEBRILES**

#### **3-1-INTERETS DE LA SURVEILLANCE BACTERIOLOGIQUE DE ROUTINE**

Nous avons évalué l'intérêt de la surveillance bactériologique de routine chez les sujets agranulocytaires.

Lors d'un épisode fébrile, une surveillance basée sur les seuls critères cliniques est insuffisante et doit être complétée par des critères bactériologiques. Elle permet de s'assurer que les bactéries responsables de l'infection ont été éradiquées.

Nous avons également évalué l'utilité des prélèvements de nez, de gorge, et de selles effectués avant et pendant le traitement antibiotique chez ces sujets. Dans la littérature, l'intérêt de cette surveillance est controversée (12, 26); elle apporte peu de renseignements aux cliniciens et est coûteuse. Seules les coprocultures semblent indispensables chez les patients recevant une décontamination digestive afin de détecter les bactéries résistantes, susceptibles d'entraîner une septicémie par translocation. Il semble



donc nécessaire de les identifier et de réaliser un antibiogramme sur l'espèce isolée. Chez les patients non décontaminés, l'identification de toutes les bactéries présentes dans les selles est difficilement réalisable en routine et apporte peu de renseignements cliniques utilisables.

Chez les greffés, Cohen (23) a montré que les sujets développant une septicémie étaient souvent colonisés antérieurement, par la bactérie responsable au niveau de la gorge, du nez ou des selles. La valeur prédictive positive de ces cultures est faible; c'est-à-dire que les sujets colonisés ne développent pas systématiquement une infection, par contre la valeur prédictive négative est élevée, les cultures négatives sont toujours prédictives d'une absence d'infection.

Le protocole de prélèvements instauré paraît suffisant; toutefois, compte tenu du traitement antibiotique en cours, il peut être utile, d'effectuer les hémocultures sur des flacons contenant des résines, inhibant les antibiotiques présents dans le sang, (type système ARD® Antimicrobial Removal Device (Biolyon) ou hémocultures BACTEC® résine type NR 16A,17A ou type Plus 26, 27) et d'effectuer systématiquement un antibiogramme sur les bactéries isolées, (notamment, les espèces bactériennes résistantes aux antibiotiques utilisés et spécialement les Entérocoques résistants à la Vancomycine), dans les selles des patients décontaminés.

### **3-2-INTERETS DES DOSAGES D'ANTIBIOTIQUES**

Les dosages d'aminosides sont surtout effectués dans le but de

surveiller leur toxicité rénale et auditive (21). Dans notre étude, l'augmentation de la créatinémie caractérisant la toxicité rénale n'était pas toujours corrélée avec une concentration d'antibiotique élevée au pic ou à la vallée. Quatre patients sur 33 ont eu un taux résiduel élevé sans augmentation de la créatinémie. Inversement, sept patients sur 33 ont une insuffisance rénale sans taux toxique de l'aminoside. Nous pouvons penser dans ce cas, que d'autres médicaments néphrotoxiques (Vancomycine, Amphotéricine B, Ciclosporine) ont joué un rôle dans cette insuffisance rénale.

La concentration efficace obtenue avec des posologies usuelles en injection biquotidienne d'Amikacine doit être comprise entre 20 et 25 mg/l au pic et entre 2 et 5 mg/l à la vallée; Lorsque l'Amikacine est associé à un antibiotique synergique, les concentrations efficaces peuvent être inférieures au pic, et également à la vallée. Du fait de l'effet post-antibiotique des aminosides, on peut tolérer une concentration sérique en aminoside nulle deux heures avant l'administration suivante.

Pour adapter la posologie des aminosides, le clinicien peut, soit corriger les posologies conventionnelles par des formules prenant en compte l'âge, l'insuffisance rénale, la surface corporelle du patient, soit appliquer des méthodes plus complexes et difficiles à mettre en œuvre définissant les paramètres pharmacocinétiques du malade, les constantes d'absorption et d'élimination.

Pour diminuer la toxicité, certains auteurs (66) proposent d'espacer davantage les administrations d'aminosides. Il ne faut pas oublier que la discussion n'est pas seulement microbiologique et que si

les concentrations sériques sont basses pendant un certain temps, la diffusion extravasculaire est moindre. Il conviendra précisément d'évaluer cet aspect car certaines infections sont tissulaires et nécessitent des concentrations locales suffisantes.

Il semble également nécessaire de limiter les facteurs de risque de la néphrotoxicité : la déshydratation, l'hypokaliémie, la durée du traitement, l'insuffisance rénale, et l'administration conjointe de médicaments néphrotoxiques.

La concentration d'aminosides est déterminée dans trois échantillons; le dosage à la concentration résiduelle permet de s'assurer que le rythme d'administration de l'antibiotique est adapté aux capacités d'élimination du sujet, afin d'éviter une accumulation de l'aminoside dans les cellules tubulaires proximales. Le dosage effectué une heure après la fin de la perfusion ne semble pas apporter de renseignements supplémentaires par rapport à celui effectué une demi-heure après; il pourrait être supprimé et remplacé, lors des prochains protocoles, par un prélèvement sérique effectué deux heures avant l'administration de l'aminoside. Nous proposons donc : trois prélèvements à T-2 H, T0, et T1/2 H, effectués, deux jours après le début du traitement antibiotique, puis une fois par semaine.

### **3-3-INTERETS DE LA DETERMINATION DU PBS**

#### **3-3-1-Discussion générale**

Les critères d'efficacité de l'antibiothérapie chez des patients

ayant une infection bactérienne documentée sont l'apyrexie, la négativation des prélèvements bactériologiques et la régression des signes cliniques et radiologiques. La détermination du PBS semble être un facteur supplémentaire reflétant cette efficacité.

L'inconvénient majeur de la technique est la difficulté de reproductibilité du fait du nombre important de facteurs intervenant dans la réaction. Par contre, son avantage est qu'elle nous permet de mesurer la bactéricidie du sérum dans les conditions proches de celles rencontrées in vivo chez le patient.

Nous avons utilisé la technique de Reller (86); le seuil de bactéricidie à 99,9 % employé par les Anglo-saxons est maintenant retenu, il devient donc différent de celui de la CMB (99,99 %). La microméthode est préconisée lorsque les conditions de croissance de la bactérie le permettent. Les prélèvements de sang doivent être effectués à des moments précis et identiques chez tous les patients pour que nous soyons en mesure de comparer les résultats obtenus; dans notre étude, nous avons eu des difficultés à obtenir ces prélèvements ce qui explique que le PBS ait été mesuré chez 15 patients sur les 33 initialement inclus dans le protocole.

Malgré une standardisation récente de la technique par Reller (86), des facteurs biologiques liés aux patients et à l'antibiothérapie limitent encore la validité de la technique. Cet auteur ne mentionne pas s'il est nécessaire de décomplémenter le sérum par chauffage préalable à 56°. Armengaud (101) a insisté sur l'influence de l'état physiologique et pathologique du patient. L'hypoalbuminémie, l'âge, les anémies pourraient modifier la concentration sérique de l'antibiotique, lui

conférant in vitro une activité différente de son activité in vivo.

Jordan et kawachi (101), dans une étude prospective, ont comparé l'utilité de la détermination du PBS à celle de la concentration minimale inhibitrice (CMI), ou bactéricide (CMB), de la bactérie responsable de l'infection, et des concentrations sériques de l'antibiotique. Ils ont montré qu'il existait une corrélation positive, entre ces différentes données, mais que la mesure du PBS est moins intéressante que les autres valeurs. L'utilité, et la fiabilité du test sont mises en cause.

### **3-3-2-Chez les sujets septicémiques**

Sculier et Klastersky (84) ont montré que des sujets non agranulocytaires ayant une septicémie à bacilles à Gram négatif répondaient favorablement au traitement antibiotique lorsque le PBS était supérieur à 8 (exprimé en titre). Chez les patients agranulocytaires, la bactéricidie devait atteindre 16.

Dans notre étude, les PBS effectués vis-à-vis des souches bactériennes isolées lors des septicémies étaient supérieurs à 16 sauf le PBS vis-à-vis du *Streptococcus sanguis*. Les patients ont tous évolués favorablement; l'apyrexie était obtenue en moyenne à trois jours et les hémocultures prélevées 48 heures après le début du traitement antibiotique étaient négatives. Le patient ayant une septicémie à *S. sanguis* a évolué favorablement malgré un PBS à 4. La valeur du PBS efficace, lors de septicémies à bacilles à Gram négatif, a été définie par Klastersky, à 16. Il serait peut-être nécessaire de

définir une valeur différente pour les septicémies à bactéries à Gram positif.

Avec seulement cinq patients septicémiques, nous ne sommes pas en mesure de conclure à l'utilité ou à l'inutilité du PBS dans la surveillance du traitement antibiotique chez l'agranulocyttaire fébrile. Les résultats du PBS devraient être confrontés, comme le soulignent quelques auteurs, à la détermination des taux sériques d'antibiotiques et à la CMI de la bactérie.

### **3-3-3-PBS vis-à-vis des 4 souches de référence**

Par cette technique, nous avons comparé la bactéricidie du sérum de sujets septicémiques ou non.

Le PBS a donc été déterminé vis-à-vis de bactéries de référence afin de rechercher un nouveau paramètre reflétant l'efficacité du traitement antibiotique chez des patients agranulocytaires. Les souches bactériennes étant identiques pour tous les patients, nous avons donc un facteur qui intervenait dans l'interprétation et la comparaison des résultats.

Le PBS du sérum sans antibiotique est nul chez tous les patients sauf un. Cette absence d'activité est retrouvée dans la littérature (98) lorsque l'on utilise cette technique (avec un inoculum à  $10^5$ ). Néanmoins, l'activité bactéricide spontanée du sérum seul est retrouvée avec certaines espèces pathogènes (*Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa* muqueux, *Legionella pneumophila*), ou saprophytes lorsque l'inoculum est plus faible.

Les résultats varient en fonction de la bactérie, traduisant un facteur souche; les PBS vis-à-vis d'*E.coli* et du *S.aureus* sont plus élevés. Ces résultats peuvent être expliqués par les CMI de ces bactéries; en effet, *E. coli* et *S. aureus* ont des CMI vis-à-vis des antibiotiques utilisés plus faibles, que le *P. aeruginosa* et *E. faecalis*. Il n'est pas apparu d'autres différences significatives en fonction de l'évolution clinique et bactériologique, ou de la durée de l'épisode fébrile.

L'absence de corrélation (coefficient de discordance : 13%) entre les PBS mesurés sur le *S.aureus* et *E. coli* pour des sérums identiques doit faire considérer ces souches comme des facteurs indépendants.

Les résultats du pouvoir bactéricide des sérums S4 prélevés en sortie d'agranulocytose, ne montrent pas de différence significative par rapport aux sérums S3 prélevés lors de l'agranulocytose.

Dans notre étude, les résultats des PBS n'ont pas apporté d'éléments prédictifs d'échec ou d'efficacité de l'antibiothérapie. Quelque soit la bactéricidie du sérum, l'évolution des patients a été favorable; notamment, aucune surinfection à *P. aeruginosa* ou à *E. faecalis* n'est survenue malgré des PBS très faibles vis-à-vis de ces deux bactéries.

La détermination du PBS effectuée dans ces conditions n'apparaît pas être un facteur reflétant l'efficacité clinique du traitement antibiotique; néanmoins, le PBS vis-à-vis de bactéries de référence pourrait être proposé dans l'étude de nouveaux schémas thérapeutiques chez des sujets sains ou agranulocytaires. Il nous permettrait d'évaluer l'activité bactéricide des antibiotiques et de comparer plusieurs

schémas thérapeutiques.

La mesure du pouvoir bactéricide du sérum pourrait alors être associée à la détermination de la vitesse de la bactéricidie. Sur des prélèvements sériques répétés après administration de l'antibiotique, nous pourrions mesurer la cinétique de l'effet bactéricide.



# CONCLUSION

FACULTE DE PHARMACIE

### CONCLUSION

Mémoire soutenu par M<sup>lle</sup> POZZETTO Bernadette

TITRE : Evaluation bioclinique d'un traitement antibiotique chez l'agranulocytaire fébrile. Intérêt du pouvoir bactéricide du sérum.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer à la fois l'efficacité clinique et bactériologique d'un traitement antibiotique empirique chez l'agranulocytaire, l'intérêt des dosages d'antibiotiques et le pouvoir bactéricide du sérum dans la surveillance de ce traitement.

### MATERIELS ET METHODES

Cette étude a été réalisée dans le service d'hématologie du CHRU de Grenoble sur des prélèvements effectués chez 33 patients hospitalisés de juin 1988 à février 1989.

Lors d'un épisode fébrile, ces patients ont reçu une antibiothérapie empirique associant Imipénème-Amikacine.

La surveillance bactériologique classique comprenant divers prélèvements et des dosages d'antibiotiques a été effectuée au cours du traitement.

Un pouvoir bactéricide du sérum a été recherché par microméthode sur quatre échantillons de sang prélevés avant et pendant le traitement antibiotique vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que, pour les patients atteints de septicémie, vis-à-vis des bactéries isolées des hémocultures.

### RESULTATS

L'examen des épisodes fébriles montre :

- 12 infections bactériennes dont 7 septicémies,
- 21 épisodes fébriles non documentés.

Toutes les bactéries isolées étaient sensibles aux deux antibiotiques.

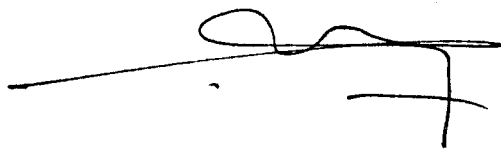
Les résultats des 45 PBS effectués vis-à-vis de chacune des quatre bactéries variaient en fonction de l'espèce. Les PBS vis-à-vis de *S.aureus* et de *E.coli* étaient plus élevés que vis-à-vis de *P.aeruginosa* et de *E.faecalis*. Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre les PBS et l'évolution clinique des patients, la présence d'une infection bactérienne ou la durée de l'épisode fébrile.

### DISCUSSION

Le traitement antibiotique Imipénème-Amikacine modifié ou non à 48 heures par l'adjonction de Vancomycine, d'Amphotéricine B, et d'Acyclovir a permis de traiter l'ensemble des épisodes fébriles.

Les dosages d'aminosides sont indispensables dans la surveillance du traitement antibiotique afin d'adapter leur posologie et de diminuer leur toxicité.

La détermination du PBS vis-à-vis de la souche isolée chez le malade ne semble pas nécessaire dans la surveillance de l'antibiothérapie de l'agranulocytaire, mais la détermination du PBS vis-à-vis de souches de référence pourrait être utilisée pour évaluer et comparer de nouveaux schémas thérapeutiques.

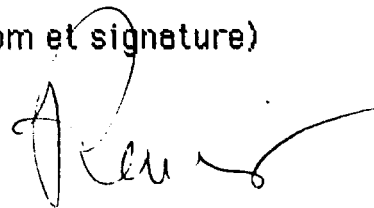


Vu, le Doyen de la Faculté

J. ROCHAT

Le Président du Jury

(Nom et signature)

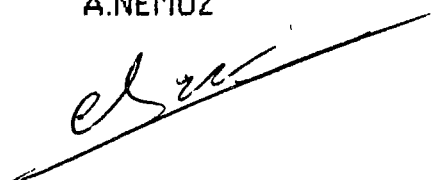


Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 21/11/83

Le Président de l'Université

A.NEMOZ



# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - AMSALLEM D., PLOUVIER E., ESTAVOYER J.M., LEROY J.  
Infections et autologous bone marrow transplantation for leukemia in children.  
Arch. fr. Pediatr., 1988, 6 : 393-397
  
- 2 - ARMSTRONG D.  
Protected environments are discomforting and expensive and do not offer meaningful protection.  
Am. J. Med., 1984, 76 : 685-689
  
- 3- AUCKENTHALER W., WILSON W.R.  
Lack of in vivo and in vitro bactericidal activity of thienamycin against enterococci.  
Antimicrob. Agents Chemother., 1982, 22 : 448-452
  
- 4 - BERG R.G., CARLINGTON A.W.  
Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model.  
Infect. Immun., 1979, 23 : 403-411
  
- 5 - BERGMANN O.J.  
Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies.  
J. clin. Microbiol., 1988, 26 : 2105-2109

- 6 - BEYTOUT J., TRAVADE P., PETIT M.F.  
Treatment of infection in granulocytopenic patients.  
Presse Méd., 1988, 26 :1950-1953
  
- 7 - BLADE J., RIBERA J., BRUGUERA M., GRANENA A., et al.  
Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia.  
Arch. Inter. Med., 1988, 148 : 2509- 2515
  
- 8- BODEY G.P.  
Fungal infection and fever of unknow origin in neutropenic patients.  
Am. J. Med., 1986, 80 : 112-119
  
- 9 - BODEY G.P.  
Traitement par l'Imipénème-Cilastatine des infections chez les patients ayant un cancer.  
Cancer, 1987, 52: 255-262
  
- 10 - BODEY G.P., ALVAREZ M.E., JONES P.G., KENNETH V.I., et al  
Imipenem-Cilastatin as initial therapy for febrile cancer patients.  
Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 30 : 211- 214
  
- 11- BODEY G.P., BOLIVAR R, FAINSTEIN V.  
Infections complications in leukemic patients.  
Seminars in haematology, 1982, 19, 193-224

12 - BODEY G.P., ROSENBAUM B.

Microbiological monitoring of protected environment units.

Eur. J. Cancer., 1980, 16: 67-75

13 - BODEY G.P., ROSENBAUM B., VALDIVIESO M., BOLIVAR R.

Effect of systemic antimicrobial prophylaxis on microbial flora.

Antimicrob. Agents Chemother., 1982, 21 : 367-372

14 - BOW E.J., RAYNER E., SCOTT B.A., LOIUE T.J.

Selective gut decontamination with Nalidixic acid or Trimethoprim-Sulfamethoxazole for infection prophylaxis in neutropenic cancer patients.

Antimicrob. Agents. Chemother., 1987, 31 : 551-557

15 - BRION J.P., BRU J.P., MICHALLET M., CORRON B., et al.

Etude prospective et comparative de deux protocoles d'antibiothérapie chez 66 patients neutropéniques fébriles.

Presse Méd., 1988, 17 : 1964-1967

16 - BROWN A.E.

Neutropenia, fever, and infection.

Am. J. Med., 1984, 76: 421-427

17 - BROWN A.E.

Management in the febrile, neutropenic patient with cancer :

Therapeutic consideration.

J. Pediatr., 1985, 106 : 1035-1042

18 - BRU J.P., MICHALLET M., LEGRAND C., SWIERZ P., et al.

A prospective randomized study comparing the efficacy of Timentin alone or in combinaison with Amiklin in the treatment of febrile neutropenic patients.

J. Antimicrob. Chemother., 1986, 17 : 203-209

19- BUCKNER C.D., CLIFT R.A., SANDERS J.E., MEYER J.D., et al.

Protective environnement for marrow transplant recipients.

Ann. Intern. Med., 1978, 89 : 893-901

20 - CALVO F., DECASTRO H., BRICE P.

Traitement des épisodes infectieux chez les malades neutropéniques par l'association Piperacilline et Amikacine.

Presse Méd., 1986,15: 2253-2257

21 - CLARA F.

Aminoglycosides, dose intégrale quotidienne en une seule administration par jour.

Médecine et Hygiène,1989, 47: 657-662

22 - COHEN J.

Empirical antifungal therapy in neutropenic patient.

J. Antimicrob. Chemother., 1987, 13: 409



- 23- COHEN M.L., MURPHY M.T., COUNTS C.W., BUCKNER C.D., et al.  
Prediction by surveillance cultures of bacteremia among neutropenic patients treated in a protective environment.  
J. infec. Dis., 1984, 147 : 789-793
- 24- COMMERS J.R., PIZZO P.A.  
Empiric antifungal therapy in the management of the granulocytopenic cancer patient.  
Pediatr. Infect Dis., 1983, 2 : 56-60
- 25- CORDONNIER C.  
Infections nosocomiales chez les patients neutropéniques.  
Rev. Prat., 1989, 39: 1403-1408
- 26- DAW M.A., MUNNELLY P., MAC CANN S.R., DALY P.A., et al.  
Value of surveillance culture in the management of neutropenic patients.  
Eur. J. Clin. Microbiol., 1988, 7 : 742-747
- 27- DE GREGORIO M.W., LEE W.N., LINCKER C.A., JACOBS R.A.  
Fungal infections in patients with acute leukemia.  
Am. J. Med., 1982, 73: 543-548
- 28- DE JONGH C., JOSHI J.H., THOMPSON B.W., NEUMANN K.A.  
A double beta-Lactam combinaison versus an Aminoglycoside

containing regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients.

Am. J. Med., 1986, 80 : 101-111

29- DEL VALLE

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'Imipénème-Cilastatine dans le traitement empirique des septicémies.

Scan. J. Infect. Dis., 1987, 52 : 20-25

30- DE VRIES-HOSOERS H.G., SLEIJFER D.T., MULDER N.H., VAN DER WAAIJ

Bactericidal aspects of selective decontamination of the digestive tract as a method of infection prevention in granulocytopenic patients.

Antimicrob. Agents Chemother., 1981, 19 : 813-820

31- DINUBILE M.J.

Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients.

Ann.inter. Med., 1988, 108 : 298-292

32- ENGELHARD D., MARKS M.I., GOOD R.A.

Infections in bone marrow transplant recipients.

J. Pediatr., 1986, 108 : 335-347

33- FAINSTEIN V., BODEY G.P., ELTING L., MAKSYMIUK A., et al.

Amphotericin B or Ketoconazole therapy of fungal infections in neutropenic cancer patients.

Antimicrob. Agents chemother.,1987,31 : 11-15

34- FLEURETTE J., REVERDY M.E.

Surveillance par le laboratoire d'un traitement antibiotique.

Rev. Prat., 1989, 10: 868-872

35- GAYA H.

Rational basis for the choice of regimens for empirical therapy of sepsis in granulocytopenic patients.

Clin. Haematol., 1984, 13 : 573-585

36- GAYA H.

Combinaison therapy and monotherapy in the treatment of severe infections in the immunocompromised host.

Am. J. Med. 1986, 80: 149-155

37- GERARD P., BODEY G.P.

Fungal infections and fever of unknown origin in neutropenic patients.

Am. J. Med., 1986,80 : 112-119

38- GUIOT H.F., VAN DEN BROEK P. J., VAN DER MEER J.W.

Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patient with acute nonlymphocytic leukemia.

J. infect. Dis., 1983, 147 : 615-623

## 39- GOLD J.W.

Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease.

Am. J. Med., 1984, 76 : 84

## 40- HANN I., NOONE P., PRENTICE H. G., SAGE R., et al.

The results of a randomized trials of empirical antibiotic treatment in febrile neutropenic patients with four beta-Lactam aminoglycoside combinaisons.

J. Antimicrob. Chemother., 1983, 11 : 57-63

## 41- HATHORN J. W., RUBIN M., PIZZO P.A.

Empiric antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patients : Clinical efficacy and impact of monotherapy.

Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 3 : 971-977

## 42- HOLLERAN W.N.

Empiric Amphotericin B therapy in patients with acute leukemia.

Rev. inf. Dis., 1985; 7 : 619-625

## 43- JARESKO G.S., BARRIERE L.S.

Imipenem monotherapy versus combinaison therapy in the management of mixed bacterial infection.

Pharmacotherapy, 1988, 8 : 324-333.

## 44- JONES R.N.

Review of the in vitro spectrum of activity of imipenem.

Am. J. Med., 1985, 78: 22-32

45- JORDAN G.W., KAWACHI M.M.

Analysis of serum bactericidal activity in endocarditis, osteomyelitis, and other bactericidal infections.

Medicine, 1981, 60: 49-61

46- JOSHI J.H., SCHIMPF S.C., TENNEY J.H.

Can antibacterial therapy be discontinued in oersistently febrile granulocytopenic cancer patients?

Am. J. Med., 1984, 76 : 450-457

47- KARP J.E., DICK J.D., ANGELOPULOS C., CHARACHE P., et al.

Empiric use of Vancomycin during prolonged treatment induced granulocytopenia.

Am. J. Med., 1986, 81: 237-242

48- KAUFFMANN C.A., LIEPMAN M.K.

Trimethoprim-Sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients.

Am. J. Med., 1983, 74 : 599-607

49- KLASTERSKY J.

The use of synergistic combinations of antibiotics in patients with haematological diseases.

Clin. Haematol., 1976, 5 : 361-377

50- KLASTERSKY J.

Perspective and controversies in the prevention of infection in granulocytopenic patients.

Eur. J. Microbiol., 1983, 2: 91-94

51- KLASTERSKY J.

L'antibiothérapie empirique chez les malades granulopéniques.

Presse Méd., 1984, 13 : 1067-1069

52- KLASTERSKY J.

Concept of empiric therapy with antibiotic combinations.

Am. J. Med., 1986, 80 : 2-12

53- KLASTERSKY J., DANEAU D., SWINGS G., WEERTS D.

Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections.

J. infect. Dis., 1974, 129 : 187-193.

54- KLASTERSKY J., ZINNER S.H., CALANDRA T., GAYA H. et al.

Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients : Lessons from four EORTC trials.

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988, 24: 35-45

55- KLASTERSKY J., GLAUSER M.P., SCHIMPF S.C., ZINNER S.H., et al.

Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients.

Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 29 : 263-270

56- KOSMIDIS H., LUSHER J.M.

Infections in leukemic children : A prospective analyse.

J. Pediat., 1980, 96 : 814

57- LIANG R., YUNG R., CHAU P.Y., LAM W.K., et al.

Imipenem/cilastatin as initial therapy for febrile neutropenic patients.

J. Antimicrob. Chemother., 1988, 22 : 765-770

58- LOWDERS J.N., LAZARUS H.M., HERZIG R.H.

Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheter.

Arch. Intern. Med., 1982, 142 : 1456-1459

59- LOWELL S.Y.

Antimicrobial prophylaxis against infection in neutropenic patients.

J. Infect. Dis., 1983, 147 : 611-614

60- LYNCH M.J.

Emergence of resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*.

Antimicrob. Agents Chemother.,1987, 31 : 1892-1896

61- MARIE J.P., PICO J.L., CHICHE D., FITOUSSI F., et al.

Antibiotic therapy protocol using Ceftazidime 3g/day alone or in combinaison with Vancomycin or Amikacin in febrile episodes in neutropenic patients.

Presse Méd., 1988, 17 : 1968-1970

62- MARTINO P., VENDITTI M., VALENTE B., MANDELLI F., et al.

Serum bactericidal activity as a therapeutic guide in severely granulocytopenic patients with gram-negative septicemia.

Eur. J. Cancer. Oncol.,1985, 21: 439-445.

63- MELLORS J.W.

Value of the serum bactericidal test in the management of patients with bactericidal endocarditis.

Eur. J. Clin. Microbiol.,1986, 5: 67-70

64- MEYERS J.D., ATKINSON K.

Infection in bone marrow transplantation.

Clin. Haematol., 1983, 12: 791-811

65- MELEWSKI D.J.

Infections complications in neutropenic patients.

AM. J. Med., 1988, 19 : 1-11



66- MOORE R.D., SMITH C.R., LIPSKY J.J., MELLITS E.D.

Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides.

Ann. inter. Med., 1984, 100: 352-357

67- NAUSEEF W.N., Maki D.G.

A study of the value of simple protective isolation in patient with granulocytopenia.

N. Engl. J. Med., 1981, 64: 121-126

68- NACHMAN J.B., HONIG G.R.

Fever and neutropenia in children with neoplastic disease.

Cancer, 1980, 45: 407

69- NEU H.C.

The new beta-lactamase stable cephalosporins.

Ann. intern. Med., 1982, 97: 408-419

70- PELLEGRIN J.L., FOURCHE J., MARIT G., DAVID B., et al.

La décontamination intestinale chez le patient neutropénique.

Pathol. Biol., 1986, 34 : 676-679

71- PENNINGTON J.E.

Therapeutic strategies for *Pseudomonas aeruginosa* in the myelosuppressed host.

Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 39: 51-59

72- PICCART M., KLASTERSKY J., MEUNIER F., LAGAST H., et al.

Single drug versus combinaison empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia.

Antimicrob. Agents Chemother., 1984, 26: 870-875

73- PIEN F.D., WILLIAMS R.D., VOSTI K.L.

Comparison of broth and human serum as the diluent in serum bactericidal test.

Antimicrob. Agents Chemother., 1975, 7: 113-114

74- PIZZO P.A., COMMERS J.R., COTTON D., GRESS J., et al.

Approching the controversies in antibacterial management of cancer patients.

Am. J. Med., 1984, 76: 436-449

75- PIZZO P.A., ROBICHAUD K.J., WESTER R., COMMERS J.R.

Fever in the pediatric and young adult patient with cancer.

Medicine, 1982, 61 : 153-165

76- PROBER C.G., DOUGHERTY S.S.

Comparison of a micromethod for the performance of serum bactericidal test with standart tube dilution method.

Antimicrob. Agents Chemother., 1979, 16 : 46-48

77- RELLER L.B.

The serum bactericidal test.

Rev. inf. Dis.,1986,8: 803-808

78- RELLER L.B., STRATTON C.W.

Serum dilution test for bactericidal activity.

J. inf. Dis., 1977, 136 : 196-204

79- RODRIGUEZ V., BODEY G.P.

Ticarcillin therapy of infections.

Antimicrob. Agents Chemother., 1973, 4: 427-435

80- ROGERS T.R.

Prevention of infection in neutropenic bone marrow transplant patients.

Antimicrob. Agents Chemother., 1985, 33: 90-113

81- RUBIN M.

Empiric antibacterial therapy in granulocytopenia induced by cancer chemotherapy.

Ann. inter. Med., 1988, 108: 134-136

82- RUBIN M., HATHORN J.W., MARSHALL D.

Gram positive infections and the use of Vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia.

Ann. inter. Med.,1988, 108, 30-35

## 83- SCHENTAG J.J., CERRA F.B., PLAUT M.E.

Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill treated.

Antimicrob. Agents Chemother, 1982, 21: 721-726

## 84- SCULIER J.P., KLASTERSKY J.

Significance of serum bactericidal activity in Gram-negative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia.

Am. J. Med., 1984, 76: 429-435

## 85- SCULIER J.P., WEERTS D., KLASTERSKY J.

Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy.

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1983, 20 : 55-60

## 86- SERRA P., SANTINI C., VENDITTI M. , MANDELLI F., et al.

Superinfections during antimicrobial treatment with beta-Lactam Aminoglycoside combinations in neutropenic patients with hematologic malignancies.

Infection, 1985, 13 : 115-122

## 87- SLEIJFER D., MULDER N.H., DE VRIES-HOSPER H.G., FIDLER V.

Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract.

Europ. J. Cancer, 1980, 16: 859-869

88- SMYTH E.G., HOLLIMAN R.E.

New role for the bactericidal test.

Lancet, 1988, 10: 633-633

89- STANDIFORD H.C., TATEM B.A.

Technical aspects and clinical correlation of the serum bactericidal test.

Eur. J. Clin. Microbiol., 1986, 5 : 79-87

90- STEIN R.S., KAYSER J., FLEXNER J.

Clinical value of empirical Amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia.

Cancer, 1982, 50: 2247-2251

91- STRATTON C.W.

Standardization of the serum bactericidal test and its relationship to levels of antimicrobial agents.

Eur. J. Clin. Microbiol., 1986, 5: 61-66

92- STRATTON C.W.

Serum bactericidal test.

Clin. Microbiol. Rev, 1988, 1 : 19-26

93- STRATTON C.W., RELLER L.B.

Serum dilution test for bactericidal activity.

J. inf. Dis.,1987, 136: 187-195

94- TALBOT G. H., PROVENCHER M., CASSILETH P.A.

Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia.

Arch. intern. Med.,1988, 148: 129-135.

95- TANCREDE C., AZIZI P., RAIBAUD P., DUCLUZEAU R.

Conséquence de la destruction des barrières de la flore du tube digestif par les antibiotiques. Perturbations des relations entre l'hôte et les bactéries potentiellement pathogènes.

Méd. Mal. Inf.,1977, 7: 145-149

96- TANCREDE C., ANDREMONT A.

Bactériémie d'origine intestinale chez les leucémiques en aplasie.

Méd. Mal.Inf., 1985, 5 : 214-219

97- VALDIVIESO M., FELD V.R.

Amikacin therapy of infection in neutropenic patients.

Am. J. Med., 1974, 168: 149-156

98- VAN DER AUWERA P., VAN LAETHEM Y., KLASTERSKY J.

Bactericidal activity and killing rate of serum against gram-positive cocci in volunteers receiving imipenem, oxacillin, vancomycin or ampicillin plus gentamicin.

J. Antimicrob. Chemother., 1987, 20: 239-249

99- VAN DER WAAIJD., DE VRIES-HOSPERS H.G.

Colonisation resistance of the digestive tract. Clinical consequence in immunocompromised patients.

Méd. Mal. Inf., 1985, 5 : 206-213

100-VERNANT J.P., THIBAUT M., CORDONNIER C. FEGHALI W., et al.

Les septicémies chez les malades neutropéniques.

Am. Med. Intern., 1983, 7: 629-635

101-VIEYRES C., ROBLOT P., GRIGNON B., CHARLES-GERVAIS C.

Pouvoir bactéricide du sérum et évolution clinique de 168 patients atteints de septicémies.

Path. Biol., 1985, 33: 586-590

102-WADE J.C.

Principles of empiric antibiotic usage in febrile patients with granulocytopenia.

J. Antimicrob. Chemother., 1982, 9 : 215-222

103-WADE J.C., SCHIMPF S.C., HARGADON M.J. FORTNER L.C.

A comparison of Trimetoprim-Sulfamethoxazole plus Nystatin with Gentamicin plus Nystatin in the prevention of infections in acute leukemia.

N. Engl. J. Med., 1981, 304: 1057-1062

- 104-WADE J.C., SCHIMPF S.C., NEWMANN K.A., WIERNIK P.K., et al.  
Staphylococcus epidermidis : An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia.  
Ann. intern. Med., 1982, 97: 503-508
- 105-WADE J.C., STANDIFORD H.C., DRUNASO H.C., JOHNSON D.E., et al.  
Potential of imipenem as single-agent empiric antibiotic therapy of febrile neutopenic patients with cancer.  
Am. J. Med., 1985, 31 : 62-72
- 106-WEAVER S.S., BODEY G.P., LEBLANC B.M.  
Thienamycin : New beta-lactam antibiotic with potent broad-spectrum activity.  
Antimicrob. Agents Chemother., 1979,15: 518-521
- 107-WEINSTEIN M.P., STRATTON C.W. ACKLEY A., HAWLEY H.B., et al.  
Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis.  
Am. J. Med., 1985, 78 : 262-269
- 108-WEINSTEIN M.P., STRATTON C.W., HAWLEY H.B., ACKLEY A., et al.  
Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis.  
Am. J. Med.,1987, 83 : 218-222



109-WELLS C.L., MADDAUS M.A., SIMMONS R.L.

Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria.

Rev. inf. Dis., 1988, 10: 958-979

110-WINSTON D.J., HO W.G., CHAMPLIN R.E., GALE R.P.

Infections complications of bone marrow transplantation.

Exp. Haematol., 1984, 12 : 205

111-WITCHITZ J.L., DECAZES J.M., MEULEMANS A.

Intérêts et limites des dosages d'aminosides en thérapeutique.

Nouv. Presse Med., 1982,11: 489-491

112-WOLFSON J.S., SCHARTZ M.N.

Serum bactericidal activity as a monitor of antibiotic therapy.

N. Engl. J. Med., 1985, 312 : 968-975

113-WOOLFREY B.F., LALLY R.T., TAIT K.R.

Influence of technical factor variations on serum inhibition and bactericidal titers.

J. clin. Microb., 1986,23: 997-1000

114-ZIMMERMANN-HOLSI M.D., STAHEL R.A.

Decrease in systemic fungal infections in hematological neoplasms with empirical use of Amphotericin B therapy.

Schweiz med. Wochenschr., 1989, 119: 46-48

115-ZINNER S.H., BLASER J.

Laboratory support for choosing and monitoring antimicrobial therapy in severely patients.

Am. J. Med., 1986, 80: 59-63

116-YOUNG L.S.

Empirical antimicrobial therapy in the neutropenic host.

N. Engl. J. Med., 1986, 9: 581-582



## CONCLUSION

Mémoire soutenu par Melle POZZETTO Bernadette

TITRE : Evaluation bioclinique d'un traitement antibiotique chez l'agranulocytaire fébrile. Intérêt du pouvoir bactéricide du sérum.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer à la fois l'efficacité clinique et bactériologique d'un traitement antibiotique empirique chez l'agranulocytaire, l'intérêt des dosages d'antibiotiques et le pouvoir bactéricide du sérum dans la surveillance de ce traitement.

## MATERIELS ET METHODES

Cette étude a été réalisée dans le service d'hématologie du CHRU de Grenoble sur des prélèvements effectués chez 33 patients hospitalisés de juin 1988 à février 1989.

Lors d'un épisode fébrile, ces patients ont reçu une antibiothérapie empirique associant Imipénème-Amikacine.

La surveillance bactériologique classique comprenant divers prélèvements et des dosages d'antibiotiques a été effectuée au cours du traitement.

Un pouvoir bactéricide du sérum a été recherché par microméthode sur quatre échantillons de sang prélevés avant et pendant le traitement antibiotique vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que, pour les patients atteints de septicémie, vis-à-vis des bactéries isolées des hémocultures.

## RESULTATS

L'examen des épisodes fébriles montre :

- 12 infections bactériennes dont 7 septicémies,

-21 épisodes fébriles non documentés.

Toutes les bactéries isolées étaient sensibles aux deux antibiotiques.

Les résultats des 45 PBS effectués vis-à-vis de chacune des quatre bactéries variaient en fonction de l'espèce. Les PBS vis-à-vis de *S.aureus* et de *E.coli* étaient plus élevés que vis-à-vis de *P.aeruginosa* et de *E.faecalis*. Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre les PBS et l'évolution clinique des patients, la présence d'une infection bactérienne ou la durée de l'épisode fébrile.

#### DISCUSSION

Le traitement antibiotique Imipénème-Amikacine modifié ou non à 48 heures par l'adjonction de Vancomycine, d'Amphotéricine B, et d'Acyclovir a permis de traiter l'ensemble des épisodes fébriles.

Les dosages d'aminosides sont indispensables dans la surveillance du traitement antibiotique afin d'adapter leur posologie et de diminuer leur toxicité.

La détermination du PBS vis-à-vis de la souche isolée chez le malade ne semble pas nécessaire dans la surveillance de l'antibiothérapie de l'agranulocytaire, mais la détermination du PBS vis-à-vis de souches de référence pourrait être utilisée pour évaluer et comparer de nouveaux schémas thérapeutiques.

Vu, le Doyen de la Faculté  
J. ROCHAT

Le Président du Jury  
(Nom et signature)

  
Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 21/11/89

Le Président de l'Université

A.NEMOZ

