

Recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques chez le brûlé à la phase aiguë

TEXTE LONG

Ces recommandations ont été établies par un groupe d'experts de la Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures à l'issue d'une table ronde intitulée « infection chez le brûlé », présentée lors du 17^e congrès de la SFETB en juin 2007.

Experts : Pierre AINAUD (Marseille) Marc BERTIN-MAGHIT (Lyon) Hervé CARVIN (Clamart) Ronan LE-FLOCH (Nantes) Gérard PERRO (Bordeaux) François RAVAT (LYON) Christophe VINSONNEAU (Paris)

Le niveau de preuve de chaque recommandation est précisé en accord avec les données de la médecine factuelle ^{1,2} ([annexe 1](#)).

Une étude réalisée dans les centres des brûlés français pendant l'été 2007 a montré que 19% des patients hospitalisés développaient une infection. Quoique ces chiffres soient comparables à ceux observés dans les services de réanimation, l'infection reste un problème majeur dans la prise en charge des brûlés et en particulier celle causée par des bactéries hospitalières qui ont acquis la multi-résistance aux antibiotiques. La multi-résistance est en relation directe avec la consommation d'antibiotiques. Par ailleurs, lorsque ces bactéries sont des bacilles à gram négatif, les molécules les plus efficaces datent de 20 ans pour les plus récentes sans espoir de mise à disposition de nouvelles molécules y compris dans un futur lointain. De ce fait, il est clair que les antibiotiques actuels encore actifs ne doivent pas être galvaudés. Les 10 recommandations qui suivent sont proposées dans ce but.

Préambule

- L'antibiotique doit être utilisé en gardant à l'esprit que sa cible n'est pas le malade mais la bactérie : le clinicien doit sélectionner la ou les molécules dont l'efficacité anti-bactérienne est la plus grande et chercher à obtenir des concentrations suffisantes au foyer infectieux pour éradiquer les pathogènes visés (bactéricidie).
- L'antibiotique ne doit pas faire émerger de résistances bactériennes ; son emploi devra être fait dans le but de limiter la pression de sélection et ainsi d'en limiter les conséquences en terme d'écologie bactérienne.
- L'antibiotique n'est qu'un des moyens de lutte contre l'infection. L'antibiothérapie s'inscrit dans une stratégie globale de service hospitalier au même titre que l'hygiène.

Règle 1 -PAS D'ANTIBIOTIQUE en l'absence d'infection avérée (niveau 1)

La réduction de la consommation d'antibiotique est un excellent moyen de diminuer l'émergence de résistances³. De ce fait les antibiothérapies inutiles doivent être évitées. Ce n'est pas toujours facile car chez le brûlé, les critères généraux d'infection, qu'ils soient cliniques (hyperthermie) ou biologiques (hyperleucocytose, élévation de la CRP...) ne sont pas opérants surtout lorsqu'il s'agit d'un brûlé grave. En effet, en cas de brûlure grave, celle-ci est à l'origine d'un syndrome inflammatoire avec réponse systémique qui modifie les critères cliniques ou biologiques habituels permettant le diagnostic d'infection^{4, 5}. De ce fait, choisir une antibiothérapie sur les critères usuels d'infection entraîne la prescription d'antibiothérapies inutiles. Ceci a conduit les experts à préciser les critères à retenir pour porter le diagnostic d'infection chez le patient brûlé. Les critères retenus sont fondés sur ceux validés pour la réanimation avec deux particularités que sont les définitions générales d'infection et les critères d'infection des brûlures. Il faut en effet savoir différencier l'infection cutanée de la colonisation car la présence de germe sur la peau ne signifie pas systématiquement l'infection de celle-ci. [Voir en annexe 2 la liste des critères.](#)

Règle 2 -L'infection locale relève d'un TRAITEMENT LOCAL (niveau 1).

L'antibiothérapie prescrite pour prévenir l'infection des brûlures n'empêche pas l'infection de celles-ci et favorise même l'émergence de bactéries multirésistantes⁶.

On sait par ailleurs que les topiques locaux sont efficaces pour prévenir ou traiter l'infection des brûlures⁵.

Pour ces deux raisons, l'infection locale ne doit relever que d'un traitement local. Lorsque l'infection locale s'accompagne de signes généraux d'infection, les experts considèrent que le processus infectieux n'est plus purement local et dans ce cas l'utilisation d'antibiotiques peut être justifiée.

Règle 3 - Tenter de réduire l'INOCULUM bactérien (niveau 5).

Au sein d'une population bactérienne la probabilité d'apparition de souches mutantes résistantes aux antibiotiques n'est pas nulle. Par exemple chez *Pseudomonas aeruginosa*, la probabilité d'apparition d'une souche résistante aux fluoroquinolones est évaluée à 10^{-6} . Le risque d'apparition de mutants résistants augmente en relation directe avec la taille de la population bactérienne (inoculum). Avec *Pseudomonas aeruginosa*, si la taille de la population bactérienne dépasse 10^6 , la probabilité d'apparition d'une souche résistante aux

fluoroquinolones devient élevée. Un des moyens de limiter cette probabilité est la réduction de l'inoculum ⁷. Pour certaines pathologies infectieuses, la diminution de l'inoculum peut assurer à elle seule la guérison sans antibiothérapie ou bien en constituer le traitement principal (c'est notamment le cas des infections cutanées et des tissus mous ⁸). Chez les patients brûlés, des inoculum très importants peuvent être observés au cours des pneumopathies et/ou en cas d'infection des brûlures ; dans ces deux cas, la réduction de l'inoculum est essentielle ; elle passe respectivement par le désencombrement pour la pneumopathie et la détersion voire l'excision des tissus brûlés infectés.

Lors d'une colonisation d'un tissu par des bactéries, le passage de la colonisation à l'infection dépend de trois facteurs : l'importance de l'inoculum bactérien, les défenses de l'hôte et la virulence de la bactérie ⁹. Réduire l'inoculum peut donc aussi contribuer à prévenir la survenue d'infections.

Dans tous les cas de figure, les experts recommandent de chercher à réduire l'inoculum bactérien.

Règle 4 -L'antibiothérapie des INFECTIONS GRAVES est une URGENCE thérapeutique (niveau 1).

En cas d'infection grave (c'est-à-dire mal tolérée et/ou mettant en jeu le pronostic vital) l'antibiothérapie doit être débutée sans délai, c'est-à-dire dans les 6 heures qui suivent le diagnostic d'infection ^{10,11}; en effet une antibiothérapie retardée accroît la mortalité ^{11,12}. Lorsque l'infection est peu grave (c'est-à-dire bien tolérée et/ou non à l'origine d'une défaillance d'organe), l'instauration de l'antibiothérapie peut attendre les résultats de la documentation microbiologique.

En situation d'infection grave, celle-ci n'est habituellement pas documentée au plan bactériologique ; il faudra donc savoir mettre en œuvre les prélèvements nécessaires avant d'instaurer l'antibiothérapie ¹³ et sans la retarder.

Dans la mesure où l'infection n'est pas bactériologiquement documentée, l'antibiothérapie est nécessairement probabiliste et les molécules sont volontiers choisies à large spectre dans un but d'efficacité maximale. Néanmoins, le choix des molécules à utiliser en première intention dépend de plusieurs critères : écologie locale du patient, écologie du service, durée d'hospitalisation, antibiothérapie antérieure, état du patient...

Règle 5 -Choisir de préférence des antibiotiques BACTERICIDES (niveau 5).

Le patient brûlé présente un déficit immunitaire, encore imparfaitement compris, mais qui affecte principalement l'immunité cellulaire (lymphocytes,

macrophages et neutrophiles)¹⁴ dans ces conditions l'antibiothérapie devra probablement être efficace sans le secours des défenses immunitaires.

Par ailleurs les infections observées sont souvent des infections pour lesquelles l'inoculum bactérien est important (pneumopathies, infections des brûlures), un antibiotique bactéricide permettra de réduire l'inoculum.

Enfin en cas d'infection grave, l'antibiothérapie devra être efficace rapidement.

Pour toutes ces raisons, les experts recommandent l'utilisation de molécules bactéricides

Règle 6 - Savoir ASSOCIER les antibiotiques (niveau 5).

La littérature n'apporte pas d'argument formel pour recommander une association plutôt qu'une monothérapie¹⁵ sauf cas particuliers.

L'association présente cependant un certain nombre d'avantages théoriques : élargissement du spectre (utile en situation d'antibiothérapie probabiliste), augmentation de la bactéricidie (pour une bactéricidie plus importante et plus rapide), prévention de l'émergence de mutants résistants (surtout si l'inoculum est important). La probabilité de résistance bactérienne aux deux molécules d'une association est le produit de la probabilité de chaque molécule prise isolément (si chaque molécule présente une probabilité de 10^{-6} , la probabilité de l'association est de 10^{-12} ce qui dépasse la taille des inoculum bactériens habituellement rencontrés).

Par ailleurs certains antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie en raison d'un risque de sélection connu comme très élevé (fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, fluoroquinolones)⁷. De la même manière il est recommandé de faire appel aux associations en présence des certaines bactéries hospitalières multirésistantes pour préserver le profil de sensibilité et éviter l'acquisition de nouvelles résistances⁷.

On rappelle que le patient brûlé est considéré comme un immunodéprimé chez qui de nombreux facteurs modifient la pharmacocinétique des antibiotiques ; ceci signifie que les modalités d'utilisation sont très différentes de celles recommandées chez le volontaire sain pour l'établissement du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché^{16,17}.

L'antibiothérapie doit être non seulement instaurée sans délai mais elle doit être efficace d'emblée^{7,8,10,12}.

Pour toutes ces raisons, les experts recommandent l'emploi des associations d'antibiotiques pour la prise en charge des infections bactériennes graves pendant AU MOINS les 72 premières heures chez les patients brûlés.

Règle 7 - ADAPTER l'antibiothérapie

La stratégie proposée comporte deux temps^{12, 18, 19};

- *Approche clinique initiale avec instauration d'un traitement empirique dès le diagnostic suspecté*
- *Approche bactériologique secondaire avec réévaluation du traitement initial sur la base d'une documentation précise.*

L'antibiothérapie doit être instaurée sans délai^{10,11}. De ce fait elle est souvent débutée alors même que la documentation bactériologique fait défaut (antibiothérapie probabiliste). Cette antibiothérapie probabiliste peut être inappropriée et l'on sait qu'une antibiothérapie inadéquate augmente la mortalité^{11,12}. De plus l'antibiothérapie probabiliste est habituellement choisie à large spectre - au risque de sélectionner des souches multirésistantes - alors même que les bactéries en cause peuvent être sensibles à des molécules de spectre plus étroit^{20,21,12,22} .. Dans ces conditions, toute antibiothérapie doit être réévaluée après 48 à 72 heures^{8,10,12,23} , en présence des résultats bactériologiques et dès que ceux-ci sont disponibles ; l'antibiothérapie devra être adaptée au(x) germes(s) présumé(s) responsable(s) de l'infection²³.

Règle 8 - savoir pratiquer la DESESCALADE / savoir ARRETER L'ANTIBIOTHERAPIE (niveau 5).

Remplacer une antibiothérapie probabiliste à spectre large par une antibiothérapie adaptée à spectre étroit guidée par l'antibiogramme s'appelle la désescalade ; elle doit être réalisée chaque fois que cela est possible^{10,12,13,24} La désescalade poursuit deux buts : un bénéfice individuel (guérison du malade) et un bénéfice collectif (réduire la pression de sélection, source de résistances bactériennes)¹². Ses conditions d'application sont au nombre de trois : documentation bactériologique disponible, documentation positive (antibiogramme) et amélioration du tableau infectieux après 72 heures. On en conçoit bien les limites : fiabilité des données bactériologiques (par exemple en cas de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, quel type prélèvement choisir pour affirmer le diagnostic ?) et appréciation de l'évolution du tableau infectieux (pour les pneumopathies sur quels éléments juger l'amélioration : l'hyperthermie ? les gazométries artérielles ? l'imagerie ?)¹².

L'arrêt d'une antibiothérapie considérée comme inutile peut être assimilé à une désescalade^{12,25}.

La nécessité de réévaluer l'antibiothérapie et de procéder à la désescalade pose aussi la question de la durée du traitement. En dehors de quelques situations particulières liées au micro-organisme et/ou à une défaillance immunitaire sévère, une antibiothérapie bien conduite permet une décroissance bactérienne rapide ^{26, 27}. L'administration prolongée d'une antibiothérapie est souvent injustifiée et conduit au contraire à majorer la pression de sélection. En s'appuyant sur plusieurs essais prospectifs randomisés conduits dans le cadre de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique^{28,24,29}, les experts recommandent une durée d'antibiothérapie de 7 à 8 jours pour la majorité des cas d'infections rencontrées chez les patients brûlés, à condition que le traitement initial ait été approprié. Cette recommandation ne s'applique pas aux infections à *Pseudomonas aeruginosa* pour lequel une durée plus longue est peut être nécessaire ²⁶. Dans ce dernier cas il conviendra de ne pas dépasser 15 jours d'antibiothérapie appropriée ³⁰ ou d'interrompre l'antibiothérapie après 48 à 72h d'apyrexie (ou de disparition des signes ayant fait porter le diagnostic d'infection).

Règle 9 -Respecter les MODALITES d'ADMINISTRATION : posologies, rythme d'injection (niveau 1).

1. NOTIONS DE PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique des antibiotiques est très fortement perturbée chez le patient brûlé. De ce fait les posologies habituellement recommandées, et établies chez le volontaire sain, ne sont pas recommandables.

Chez les patients de réanimation et les brûlés, la perturbation et le caractère très imprévisible du volume de distribution et de la clairance des molécules ont été largement documentés depuis 30 ans. Ces modifications concernent toutes les classes de molécules ^{16,31,32,33,34,35}. Tous les paramètres qui conditionnent la pharmacocinétique des antibiotiques sont concernés (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) avec cependant d'importantes variations interindividuelles ^{23,32,36}. Ce que l'on observe est une baisse des concentrations tissulaires par rapport aux valeurs habituelles. Il est également montré que les concentrations sériques basses sont à l'origine d'échecs thérapeutiques et de l'émergence de souches résistantes³⁷. De plus les mécanismes de résistance développés par les bactéries conduisent à une réduction d'efficacité de la dose d'antibiotique administrée (augmentation des CMI), l'ensemble de ces facteurs concourant à des échecs thérapeutiques.

Pour toutes ces raisons, il est recommandé d'augmenter la dose de chaque antibiotique administré chez le brûlé mais aussi d'en aménager les modalités d'administration.

2. NOTIONS DE PHARMACODYNAMIE

Les antibiotiques peuvent être répartis en deux groupes selon leur bactéricidie^{36, 38} :

- *Antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante.* Dans ce cas, la bactéricidie est proportionnelle à la concentration obtenue c'est-à-dire à la dose administrée : plus la dose est élevée, plus la bactéricidie est intense. L'objectif à atteindre est donc la concentration la plus élevée possible, la seule limite étant les effets secondaires.
- *Antibiotiques à bactéricidie temps dépendante.* Dans ce cas, la vitesse de bactéricidie augmente avec la dose mais atteint un plateau au delà duquel elle n'augmente plus (bactéricidie maximale). Avec des antibiotiques de ce type, l'élément déterminant c'est le temps passé au dessus de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice).

Les modalités d'administration dépendent des caractéristiques pharmacodynamiques des molécules^{36,38} :

- **Antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante** (aminosides, fluoroquinolones et fosfomycine). Le paramètre à prendre en compte est le quotient inhibiteur (QI). Il se définit comme le rapport entre la concentration maximale (Cmax) et la CMI. L'administration est discontinu ; l'intervalle entre deux administrations dépend de la demi-vie de la molécule ; il ne doit pas dépasser 3 fois la demi vie de celle-ci³⁹. De ce fait le schéma d'administration des aminosides est la dose unique journalière (DUJ) alors qu'avec les fluoroquinolones le schéma comporte plusieurs injections quotidiennes (cipofloxacin 3 à 4 /J, ofloxacin 3/J et péfloxacin 2/J, lévofloxacin 2 à 3/j).
- **Antibiotiques à bactéricidie temps dépendante** (beta-lactamines, glycopeptides)³⁶. La bactéricidie est lente et donc relativement indépendante de la concentration. Le paramètre prédictif du succès thérapeutique est le temps pendant lequel les concentrations sériques d'antibiotiques se situent au dessus de la CMI. Le but à atteindre est donc d'obtenir des concentrations sériques dépassant la CMI dans 100% du temps. Pour cela il y a plusieurs moyens : utiliser des molécules à demi-vie longue, raccourcir le délai entre deux injections ou utiliser une administration par perfusion continue. Les experts recommandent l'administration par perfusion continue car cette modalité semble offrir les meilleures garanties de taux sériques stables chez le patient brûlé^{40,41,42}. L'administration par perfusion continue implique l'injection d'une dose de charge afin d'obtenir des taux supérieurs à la CMI dans des délais raisonnables. La dose de charge dépend des molécules utilisées^{8,10}.

3. MODALITES PRATIQUES : voir annexe 3

Règle 10 -Savoir DOSER les antibiotiques (niveau 2).

Si historiquement les dosages d'antibiotiques étaient proposés pour prévenir la toxicité des antibiotiques, il n'y actuellement plus de doute quant à leur intérêt pour garantir l'efficacité des molécules utilisées^{31,36,43,44,45}.. et même à leur mise en œuvre la plus rapide possible³⁶. Un nouveau concept a même été défini, fondé sur les interactions entre la pharmacocinétique du médicament et sa pharmacodynamie, concept mis en pratique grâce aux dosages sériques. Deux situations se présentent selon la bactéricidie de l'antibiotique considéré :

- **BACTERICIDIE CONCENTRATION-DEPENDANTE** : Il est recommandé de chercher à obtenir un QI supérieur à 10 dans la plupart des cas^{27,46} et un QI supérieur à 20 en présence d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou germe équivalent. Pour déterminer le QI, il faut connaître la C_{max} et donc réaliser des dosages sériques (voir plus bas) ; il faut également connaître la CMI du germe à traiter. On peut connaître la CMI auprès du laboratoire de bactériologie (qui est en mesure de la déterminer et notamment à l'aide du E-test⁴⁷) ; on peut également connaître la CMI habituelle des principaux pathogènes, celle-ci est mise à jour annuellement par le comité français de l'antibiogramme (www.sfm.asso.fr rubrique « recommandations du CASFM »). Cet organisme publie en fait la CMI la plus élevée possible (concentration critique) retenue pour faire classer le germe en « sensible ».
- Pour la concentration maximale (C_{max}), il faut réaliser le dosage 30mn après la fin de l'injection sauf avec la ciprofloxacine ou le prélèvement doit être réalisé dès la fin de l'administration en raison de la grande diffusivité de la molécule. Avec les aminosides, un dosage avant la seconde injection est recommandé (taux résiduel) il sert à attester de l'absence de toxicité des posologies utilisées.
- **BACTERICIDIE TEMPS-DEPENDANTE** : L'administration d'une perfusion continue implique également de définir le niveau de concentration cible à atteindre. Les experts recommandent une concentration à l'équilibre (C_{ss}) égale à 4 à 5 fois la CMI³⁶. Dans certains cas particuliers comme les infections à *Pseudomonas* la C_{ss} cible est fixée à au moins 10 fois la CMI^{36,48}. La demi vie de la plupart de ces molécules étant relativement courte on peut considérer que l'équilibre est atteint à 5 fois t_{1/2β}, c'est-à-dire dès le lendemain de l'introduction du produit³⁶. L'équilibre est plus rapidement atteint après l'administration d'une dose de charge. Dans ces

conditions le dosage peut être prélevé à n'importe quel moment, dès l'équilibre atteint.

Cas particulier -Antibioprophylaxie péri-opératoire

Chez les patients brûlés, l'antibioprophylaxie n'a d'intérêt que dans le cadre de la période péri-opératoire (voir plus haut, règle 2) ⁶ (niveau 1).

Elle vise à remplir trois objectifs ^{49, 50} :

- Réduire au maximum l'inoculum local pour favoriser le succès de la greffe
- Diminuer les bactériémies à point de départ local et, ce, d'autant plus que la surface brûlée est importante
- Ne pas augmenter la pression de sélection.

L'antibioprophylaxie obéit à un certain nombre de règles d'utilisation définies par plusieurs conférences de consensus conduites par d'autres sociétés savantes et largement diffusées ⁵¹, elles sont les suivantes (niveau 5) :

- L'antibioprophylaxie doit débuter avant la chirurgie et suffisamment longtemps avant (1h30mn environ)
- La moitié de la dose initiale doit être réinjectée toutes les 2 demi-vies de la molécule (pour l'oxacilline, la réinjection doit être pratiquée toutes les 4 heures).
- La durée de l'antibioprophylaxie est de 24 heures ; elle ne doit jamais dépasser 48 heures.
- En cas d'administration réitérée, la perfusion continue après dose de charge est possible si la pharmacodynamie de la molécule s'y prête (molécules à bactéricidie temps-dépendant).

Pour les patients brûlés, l'antibioprophylaxie s'adresse aux malades devant subir une chirurgie invasive (excisions, lambeaux...); elle n'est pas de mise pour les pansements.

Chez les patients brûlés et en accord avec les référentiels ⁵¹, les experts recommandent les pratiques suivantes (niveau 5) :

1. premier cas :

Absence d'infection locale identifiée et cible bactérienne non définie.
Mise en œuvre d'une antibioprophylaxie anti staphylococcique methi-S, c'est-à-dire oxacilline ou cloxacilline (30 mg/kg) ou encore céphalosporine de première génération (30mg/kg). En cas d'allergie, il sera fait appel à la clindamycine (10mg/kg).

2. second cas :

Absence d'infection locale identifiée mais isolement d'un pathogène sur les prélèvements cutanés.

La molécule à administrer devra être active sur ce pathogène.

3. cas particulier :

Infection locale documentée ou non.

Il ne s'agit pas de prophylaxie au sens strict puisqu'une infection est en cours. Il est recommandé de prendre en compte cette infection en administrant une ou des molécules actives sur le pathogène identifié ou présumé. L'administration doit obéir aux règles usuelles.

4. cas particulier :

Mise en place d'un substitut cutané inerte type derme artificiel.

En l'absence de recommandations dans la littérature, les experts proposent la conduite suivante : prélèvement cutané préalable, antibioprofylaxie ciblée sur le pathogène identifié (ou à défaut antibioprofylaxie anti-staphylococcique), règles habituelles d'administration.

Annexes

ANNEXE 1 :

Niveaux de preuve

Niveau 1	Etudes aléatoires avec un faible risque de faux positifs (alpha) et de faux négatifs (beta). Puissance élevée (beta= 5-10%) Etudes randomisées, grand nombre de patients, résultats nets, risque d'erreur faible
Niveau 2	Risque alpha élevé ou faible puissance Etudes randomisées, petit nombre de patients ou patients non, consécutifs, résultats incertains, risque d'erreur assez important. Etudes de cohorte
Niveau 3	Etudes non aléatoires. Sujets « contrôlés » contemporains Etudes comparatives non randomisées Etudes cas-témoins
Niveau 4	Etudes non aléatoires. Sujets « contrôlés » non contemporains Séries de cas Cohortes ou cas-témoins de faible qualité
Niveau 5	Etudes de cas. Avis d'experts. Articles de recherche

ANNEXE 2 :

DEFINITIONS GENERALES

Pas de valeur prédictive d'infection

- Chez l'adulte, critères de SIRS (syndrome inflammatoire à réponse systémique) ; au moins 2 critères présents sur les 4 ci-dessous.
 - $T^{\circ}C > 38,5^{\circ}C$ ou $< 36^{\circ}C$
 - FC $> 90/mn$
 - FR $> 20/mn$ ou capnie < 25 mmHg
 - Leucocytes $> 12 G$ ou $< 4 G$ ou > 10 % de formes immatures.
- Toute Brûlure > 20 % de la SCT et/ou toute brûlure avec lésion d'inhalation de fumée est susceptible de présenter les critères de SIRS en dehors de tout processus infectieux.

Valeurs prédictives d'infection

- SIRS d'apparition, d'évolution ou avec associations non justifiées par la brûlure
 - Apparition des critères de SIRS chez un adulte dont les lésions sont < 15 ou 20 % de la SCT et n'ayant pas de lésions d'inhalation de fumées.
 - Présence d'au moins 2 des 4 critères ci-dessous chez un adulte porteur d'une Brûlure > 20 % de la SCT et/ou de lésions d'inhalation de fumée:
 - $T^{\circ}C > 39,5^{\circ}C$ ou $< 35,5^{\circ}C$
 - ↗ 0 % FC basale
 - ↗ 50 % FR basale
 - ↗ ou ↘ 100 % du nombre de leucocytes
 - Défaillance hémodynamique nécessitant l'instauration ou l'augmentation des posologies d'un traitement par les catécholamines

DEFINITIONS DES CRITERES D'INFECTION DES BRULURES

Le diagnostic d'une infection cutanée est clinique

Infection bactérienne

- ❶ Signes locaux positifs :
 - Présence d'une réaction inflammatoire locale ou loco-régionale et/ou
 - Une évolution locale défavorable et inattendue
 - Au niveau des brûlures
 - Présence de pus
 - DéterSION et séparation rapides
 - Apparition de tâches noirâtres (nécrose ou hémorragie)
 - Conversion inexplicquée d'une lésion superficielle en profonde ($> 48e$ heure)
 - Au niveau des prises de greffe
 - Présence de pus

- Retard de cicatrisation inexpliqué
- Escarre
- Au niveau des greffes
 - Présence de pus
 - Lyse des greffes
 - Nécrose de la graisse située sous la greffe
- Au niveau des zones cicatrisées
 - Impétigo
 - Lyse des zones guéries

🕒 Prélèvements bactériologiques cutanés:

Ils sont destinés à connaître le(s) germe(s) en cause

Le plus souvent un simple écouvillonnage suffit

La biopsie n'est jamais systématique, dans les cas difficiles une biopsie peut être réalisée ; on peut alors faire :

- Un examen microbiologique
 - Apposition d'une empreinte sur lame avec coloration et mesure semi-quantitative des germes
 - Quantification des germes présents par gramme de tissu après broyât : seuil de 105 CFU/g retenu comme significatif du risque de dissémination hémotogène
- Un examen anatomopathologique extemporané après congélation permettant d'apprécier la notion d'invasivité
 - Colonisation : germes dans les tissus non vascularisés
 - Infection : germes dans les tissus vivants et au contact des vaisseaux

L'infection cutanée accompagnée de signes généraux est une infection systémique d'origine cutanée.

Signes généraux	+	+	+	-	-	+	-
Signes locaux	+	-	+	-	+	-	+
Prélèvement cutané	+	-	-	+	+	+	-
INFECTION CUTANEE	+	-	+	-	+	?	+

Infection cutanée fongique

Le diagnostic peut être confirmé par biopsie

Infection cutanée herpétique

Le diagnostic est clinique et peut être confirmé par la survenue d'une conversion sérologique et la présence de virus dans les prélèvements locaux.

DEFINITIONS DES CRITERES D'INFECTION POUR LES AUTRES SITES

Les définitions par sites (ci-dessous) sont issues de celles retenues par les C.CLIN pour les enquêtes du réseau de surveillance REA-REACAT/RAISIN 2006. Ces définitions sont reprises dans « le guide de définition des infections nosocomiales - du C.CLIN Paris-Nord (1995), elles mêmes adaptées des définitions des CDC de 1988 (CDC definitions for nosocomial infections, Gardner JS, Jarvis WR, Emori TG et al., Am J infect Control 1988 ; 16 :128-40.) et du CSHPFde 1992 (100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections, BEH juin 1992).

Infection pulmonaire

- Apparition de sécrétions purulentes ou modification des caractéristiques (couleur, odeur, consistance, quantité)
- Dyspnée, tachypnée ou toux (si non ventilé)
- Hypoxémie d'apparition ou d'aggravation récente
- ± Diagnostic microbiologique (un des critères suivants)
- LBA avec seuil de 10⁴ CFU/ml ou a 5% de cellules avec inclusion bactériennes au direct
- Brosse de Wimberley avec seuil de 10³ CFU/ml
- PDP avec seuil de 10³ CFU/ml
- Aspiration bronchique quantitative avec seuil de 10⁶ CFU/ml
- Hémoculture ou prélèvement de tissu bronchique (histologie) ou de liquide pleural positif en l'absence d'autre source infectieuse
- Examens spécifiques pour les pneumopathies virales ou dues à des micro organismes particuliers (Ag ou Ac dans les sécrétions bronchiques, examens directs ou cultures positives des sécrétions bronchiques, antigènes urinaires ou conversions sérologiques)

Pneumopathie

Signes généraux + signes spécifiques d'organe ± critères microbiologiques :

- Deux clichés radiographiques au moins, avec une nouvelle image évocatrice de pneumopathie ou la modification d'une image précédente
- Et au moins un des signes suivants ou deux en l'absence de critères microbiologiques

Bronchite

Signes généraux, toux, modification récente des expectorations ou aspirations bronchiques, râles bronchiques ET isolement de germe(s) dans les aspirations bronchiques ET absence de foyer radiologique.

Bactériémie

Signes généraux + hémoculture(s) positive(s) :

- Au moins une hémoculture positive à un germe réputé pathogène prélevée au pic thermique
- Deux hémocultures positives (à 48 heures d'intervalle maximum) prélevées au pic thermique pour les germes suivants : Staphylococcus à coagulase négative, Bacillus sp, Corynebacterium sp, Propionibacterium sp, Micrococcus sp, Acinetobacter sp.
- Une bactériémie peut être primitive sans foyer infectieux identifié ou secondaire avec un foyer infectieux identifié (poumon, urines, brûlure...). Le diagnostic associera donc les signes de bactériémie à ceux de l'organe considéré. Dans le cas particulier d'une

- bactériémie lié au cathéter veineux central, il faudra :
- Un diagnostic de bactériémie avec hémoculture positive survenant dans les 48 heures encadrant le retrait du KT en l'absence d'autre foyer infectieux au même germe
 - ET l'un des critères suivants :
 - Culture quantitative du cathéter au même germe à 10³CFU/ml
 - Hémocultures différentielles avec CVC/périph à 5 ou délai de positivité CVC/périph à 2 h au même germe
 - Régression, du syndrome infectieux dans les 48 heures suivant le retrait du KT

Infection de cathéter central

Infection locale ou générale non bactériémique avec TOUS les critères suivants :

- Absence d'hémoculture au même germe
- Absence de signes généraux
- CVC positif > 10³ CFU/ml
- Régression, du syndrome infectieux dans les 48 heures suivant le retrait du KT

Infection urinaire

- ECBU positif
- Asymptomatique (sans signes généraux) :
 - Uroculture > 10⁵ CFU/ml si le patient a été sondé dans les 7 jours précédents.
 - En l'absence de sondage, 2 urocultures consécutives > 10⁵ CFU/ml au(x) même(s) germes sans qu'il y ait plus de deux espèces
 - Symptomatique (avec signes généraux) :
 - Uroculture 2 10⁵ CFU/ml (2 espèces max) ou > 10³ CFU/ml avec > 10⁴ leucocytes/ml ET des signes généraux

ANNEXE 3 :

Modalités d'administration de quelques antibiotiques chez le brûlé

BETA LACTAMINES

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques à bactéricidie temps dépendante.

Les bêta-lactamines doivent être administrées en perfusion continue chaque fois que possible
39,52,53,54,55

La perfusion continue est immédiatement précédée d'une dose de charge, variable selon les molécules^{8,10} et le plus souvent équivalente à la dose unitaire utilisée lors d'administrations répétées.

L'administration continue est parfois rendue difficile par des problèmes de stabilité des molécules dans le temps (acide clavulanique), d'incompatibilité physico chimiques de molécules entre elles, voire de pharmacocinétique différente de la molécule et de son cofacteur (amoxicilline-acide clavulanique / imipénème-cilastatine).

Pénicillines

cloxacilline (ORBENINE®), oxacilline

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

150-200 mg/kg/J

dose de charge 50/mg/kg

concentration cible à atteindre : 8 à 10 mg/l ou 4 à 5 fois la CMI

amoxicilline (CLAMOXYL®) amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

150-200 mg/kg/J

dose de charge 50/mg/kg

Concentration cible à atteindre 16 à 20 mg/l soit 4 à 5 fois la CMI

Amoxicilline : La stabilité est de 6h avec un solvant NaCl. En cas d'administration à la seringue électrique, remplacer la seringue toutes les 6h.

Amoxi-clav : l'acide clavulanique tend à s'accumuler en raison d'une demi-vie plus longue que celle de l'amoxicilline. En administration continue, prévoir 50% de la dose sous forme d'amoxicilline et 50% sous forme d'amoxi-clav. avec un changement de seringue toutes les 6h. Dans le cas d'une administration discontinue la concentration cible recommandée (16-20 mg/l) est une concentration résiduelle (« vallée »).

Carboxy ou Ureidopenicillines

Ticarcilline (TICARPEN®) ticarcilline-acide clavulanique (CLAVENTIN®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

150-200 mg/kg/J

dose de charge 50/mg/kg

concentration cible à atteindre : 64 à 80 mg/l ou 4 à 5 fois la CMI

Ticarcilline : La stabilité est de 24h à 25°C

Ticar-clav : La stabilité est de 6h à 25°C. L'acide clavulanique tend à s'accumuler en raison d'une demi-vie plus longue que celle de la ticarcilline. En administration continue, prévoir 50% de la dose sous forme de ticarcilline et 50% sous forme de ticar-clav. avec un changement de seringue toutes les 6h. Dans le cas d'une administration discontinue la concentration cible recommandée (16-20 mg/l) est une concentration résiduelle (« vallée »).

Pipéracilline (PIPERILLINE®) piperacilline - tazobactam (TAZOCILLINE®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

au moins 200 mg/kg/J

dose de charge 50/mg/kg

pas de problème de stabilité ou d'accumulation

concentration cible à atteindre 64 à 80 mg/l ou 4 à 5 fois la CMI

cephalosporines

cefotaxime (CLAFORAN®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

100-150 mg/kg/J

dose de charge 25/mg/kg

concentration cible à atteindre : 16 à 20 mg/l ou 4 à 5 fois la CMI

ceftazidime (FORTUM®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

100-150 mg/kg/J

dose de charge 25/mg/kg

préférer une administration en poches souples par pompe volumétrique en raison du risque de dégagement gazeux ...mais l'administration continue à la seringue électrique est parfaitement possible.

concentration cible à atteindre 16 à 20 mg/l ou 4 à 5 fois la CMI. Pour les germes à risque, (notamment *Pseudomonas aeruginosa* ticarcilline-R) : 32-40 mg/l ou 8 à 10 fois la CMI

imipenem (TIENAM®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)

50-100 mg/kg/J

dose de charge 10/mg/kg

stabilité : 3h30 à 25°C

concentration cible à atteindre 16 à 20 mg/l soit 4 à 5 fois la CMI. Pour les germes à risque (notamment *Acinetobacter baumannii*) : 32-40 mg/l ou 8 à 10 fois la CMI)

FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante sur les bacilles à gram négatifs⁵⁶.

Ces produits doivent être administrés de manière réitérée.

La fréquence des injections est déterminée par la demi-vie des molécules⁵⁶.

La pharmacocinétique des fluoroquinolones a été très peu étudiée chez le brûlé si bien qu'il n'est possible de donner des recommandations que pour la Ciprofloxacin.

Ciprofloxacin (CIFLOX®) ^{16,17,57}

Administration réitérée (bactéricidie concentration dépendante)

3 à 4 injections par jour

10 à 20 mg/kg par injection (dose totale 30-80 mg/kg/j)

Perfuser le produit en 30mn / Doser dès la fin de l'injection (diffusion très rapide)

Taux pic cible (cmax) : > 30 µg/ml (optimal = 40µg/ml) ou >10 fois la CMI

Attention à l'apport hydrique (0,5 ml par mg de ciprofloxacin)

AMINOSIDES

Les aminosides sont des antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante .

Ces produits doivent être administrés en dose unique journalière.

Les posologies doivent être augmentées chez le patient brûlé³⁵.

amikacin (AMIKLIN®)

Administration en dose unique journalière (bactéricidie concentration dépendante)

30 mg/kg par injection

Perfuser le produit en 60mn

Taux pic à doser 30 mn après la fin de l'injection

taux pic cible : Soit > 80 mg/ml ou >10 fois la CMI

taux résiduel à doser immédiatement avant l'injection suivante

taux résiduel <5 mg/l

gentamycin (GENTALLINE®) tobramycin (NEBCINE®) netilmicin (NETROMYCINE®)

Administration en dose unique journalière (bactéricidie concentration dépendante)

10 mg/kg par injection

Perfuser le produit en 60mn

taux pic à doser 30 mn après la fin de l'injection

taux pic cible : > 20 mg/ml ou >10 fois la CMI

taux résiduel à doser immédiatement avant l'injection suivante
taux résiduel <2 mg/l

GLYCOPEPTIDES

vancomycine (VANCOGIN®)

administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)
30 mg/kg par injection
dose de charge 5/mg/kg
1^{er} dosage à effectuer après 12h d'administration
dosage à l'équilibre à effectuer au cours de l'administration (pas d'horaire particulier)
taux pic cible = 20-30 mg/l

OXAZOLIDINONES

linézolide (ZYVOXID®)*

activité limitée aux cocci gram positif avec une bactéricidie limitée aux streptocoques⁵⁸.
administration en perfusion continue (bactéricidie temps dépendante)
1200mg/j chez l'adulte
dose de charge de 5 mg/kg
concentration cible à atteindre 10 mg/l soit 5 fois la CMI
*peu de données disponibles à ce jour^{59,60,61}.

BIBLIOGRAPHIE :

- ¹ Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM. Second ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
- ² Delvenne C, Pasleau F. Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM ? Rev Med Liege. 2000 ; 55 : 226-232
- ³ Skurnik D, Andremont A. Antibiothérapie sélectonnante. De la théorie à la pratique. Réanimation 2006 ; 15 : 198-204
- ⁴ Latarjet J, Echinard C. Les brûlures. Masson : Paris ; 1993
- ⁵ Heggors JP, Hawkins H, Edgar P, Villareal C, Herndon D. Treatment of infection in burns. In Herndon DH et al. Total burn care. Second ed. WB Saunders: London; 2002: 120-169
- ⁶ Uguro AO, Atoyebi OA, Oyenyin JO, Sowemimo GOA. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos University Teaching Hospital. Burns 2004 ; 30: 43-48.
- ⁷ Conférence d'experts de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie. 1999. www.sfar.org

⁸ Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves
Ann Fr Anesth Reanim. 2004 ; 23 : 1020-1026.

⁹ Lepape A. Epidémiologie et écologie bactérienne des infections nosocomiales en réanimation.
In : Martin C. , Gouin F. Infections et antibiothérapie en réanimation aux urgences et en chirurgie. Arnette : Paris ; 2000 ; 427-439.

¹⁰ Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et Al. Surviving Sepsis Campaign : guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004, 30, 536-55.

¹¹ Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96.

¹² Leroy O, Boussekey N, Georges H. indications, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 159-167.

¹³ Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1845-1853.

¹⁴ Munster AM. The immunological response and strategies for intervention. In Herndon DH et al. Total burn care. Second ed. WB Saunders: London; 2002: 316-330

¹⁵ Brun-Buisson C. Associations d'antibiotiques ou monothérapie? In *Actualités en Réanimation et Urgences* 2007. Elsevier Masson : Paris ; 463-473

¹⁶ Lesne Hulin A, Bourget P, Ravat F, Goudin C, Latarjet J. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with major burns. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55: 515-519.

¹⁷ Ravat F, Latarjet J, Robert A, Gosshans H, Comparin Jp, Vasseur C, Foyatier JI. Pharmacologie clinique des fluoroquinolones chez le brûlé. *Brûlures.* 2000; 4 :201-205.

¹⁸ Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004 ; 32 :2183-2190.

¹⁹ Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia : the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:21483-2196.

²⁰ Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5:189-195.

²¹ Kollef MH. Gram negative bacterial resistance: evolving patterns and treatment paradigms. *Clin Inf Dis* 2005; 40(suppl 2): S85-88

²² Vargas F, Hilbert G, Gruson D. Place de la rotation des antibiotiques. In *Actualités en Réanimation et Urgences* 2007. Elsevier Masson : Paris ; 503-514

²³ Michel F, Boyadjiev I, Martin C. Principes généraux d'une antibiothérapie en réanimation. In *Conférences d'actualisation , les essentiels* 2006. Elsevier Masson : Paris ; 481-494.

-
- ²⁴ Micek ST, Heuring TJ, Hollands JM, Shah RA, Kollef MH. Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2006 Feb;26(2):204-13.
- ²⁵ Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005;128: 2706-2713.
- ²⁶ Wolff M, Chastre J. Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 168-175.
- ²⁷ Forrest A, Nix DE, Ballow CH et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993 ; 37 : 1073-81.
- ²⁸ Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-2598.
- ²⁹ Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 1;174(1):84-93.
- ³⁰ Guidelines for the management of adults with hospital-acquired ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
- ³¹ Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, Kerqueris MF, Batard E. Dosage des antibiotiques en réanimation : quand et comment demander et interpréter les tests. *Réanimation* 2006 ; 15 : 187-192.
- ³² Weinbren MJ. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:319-327
- ³³ Zaske DE, Sawchuk RJ, Gerding DR, Strate RG. Increased dosage requirements of gentamycin in burn patients. *J Trauma* 1976; 6:824-828
- ³⁴ Bourget P, Lesne-Hulin A, Le Reveillé R, Le Bever H, Carsin H. Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:139-145
- ³⁵ Conil JM, Georges B, Breden A et al. Increased amikacin dosage requirement in burn patients receiving once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:226-230
- ³⁶ Garaffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 264-275
- ³⁷ Craig W : Does the dose matter ? *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 :suppl 3 S 233 -7
- ³⁸ Petitjean O, Nicolas P, Tod M. Pharmacodynamie des antibiotiques. In : Martin C. , Gouin F. *Infections et antibiothérapie en réanimation aux urgences et en chirurgie*. Arnette : Paris ; 2000 ; 13-82

-
- ³⁹ Schentag J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers : studies with fluoroquinolones in patients. *Am J Health-Syst Pharm*, 1999 ; 56(suppl 3) : S21-S24.
- ⁴⁰ Garaffo R. Bases pharmacodynamiques de l'administration IV des beta lactamines par perfusion continue : optimisation de l'activité antibactérienne sur les bacilles à gram négatif. *Antibiot* 2002 ; 4 : 22-27
- ⁴¹ Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot - Leclerc MP, Tulkens P. Comparative stability of antipseudomonal agents administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 8: 2327 - 32
- ⁴² Swanson D, De Angelis C, Smith I, Schentag J. Degradation kinetics of imipenem in normal saline and in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 5: 936 - 7
- ⁴³ Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-53.
- ⁴⁴ Fridomdt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 333-39.
- ⁴⁵ Carlet J, Tabah A. Antibiotherapie des etats infectieux graves. *Med Mal Infect* 2006 ; 36 :299-303.
- ⁴⁶ Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Inf Dis* 1987; 155:93-99.
- ⁴⁷ Joly-Guillou ML. Intérêt du e-test dans le suivi de l'antibiothérapie. *Reanimation* 2006 ; 15 :237-240
- ⁴⁸ Manduru M, Mihm LB, Whire RI, Friedrich LW, Flume RA, Bosso JA. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *P.aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2053-6.
- ⁴⁹ Griswold JA, Grube BJ, Engrav LH, Marvin JA, Heimbach DM. Determinants of donor sites infections in small burn grafts. *J Burn Care Rehabil* 1989; 10: 531-5.
- ⁵⁰ Piel P, Scarnati S, Goldfarb W, Slater H. Antibiotics prophylaxis in patients undergoing burn wound excision. *J Burn Care Rehabil* 1985; 6: 422-4.
- ⁵¹ Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999 ; 18 : fi 75-85.
- ⁵² Eagle H, Fleishman R, Levy M. « Continuous VS « discontinuous » therapy with penicillin ; The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med* 1953 ;12: 481 - 8
- ⁵³ Craig W, Ebert S. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2577 - 83

-
- ⁵⁴ Mouton J, Vinks A. Is continuous infusion of β lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 5-15
- ⁵⁵ Leder K, Turnidge J, Korman T, Grayson L. The clinical efficacy of continuous infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 113-8
- ⁵⁶ Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *CID* 1998; 27:33-39
- ⁵⁷ Garrelts JC, Jost G, Kowalsky SF, Krol GJ, Lettieri JT. Ciprofloxacin pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40: 1153 - 6
- ⁵⁸ Johnson AP, Warren M, Livermore DM. Activity of linezolid against multi resistant Gram-positive bacteria from diverse hospitals in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:225-30
- ⁵⁹ Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:333-40
- ⁶⁰ Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S et al. linezolid pharmacokinetic - pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:122-9
- ⁶¹ Vinsonneau C, Lovering AM, Stephanazzi J, Hovsepian L, Carsin H, Birraux G, Bret P, Le Floch R. Altered pharmacokinetics of linezolid in patient with severe burn injuries. *ECCMID 2008*, Barcelona, Spain