

Université de Picardie Jules Verne  
Faculté de Médecine d'Amiens



Année : 2019

N°2019-98

**FACTEURS PREDICTIFS DE LA PENETRATION  
PULMONAIRE DES ANTIBIOTIQUES :  
EVALUATION PAR LE DOSAGE DES  
ANTIBIOTIQUES DANS LE LBA (ABBA)**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)**

**Spécialité : Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 12 septembre 2019 par

**Madame Alice HENRY**

PRESIDENT DU JURY: **Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**  
MEMBRES DU JURY: **Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**  
**Monsieur le Docteur Youssef BENNIS**  
**Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX**  
DIRECTRICE DE THESE: **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

# REMERCIEMENTS

---

**Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Pneumologie

Chef du Service de Pneumologie, Pôle « Cœur - Thorax - Vaisseaux »

Chef du Service de Réanimation Respiratoire, Pôle « Anesthésie - Réanimations »

Vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse.

Mes sincères remerciements pour votre enseignement passionné et votre écoute attentive.

J'espère que ce travail saura satisfaire votre exigence scientifique.

Je suis très honorée de la confiance que vous m'accordez de rejoindre votre équipe ces deux prochaines années.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon plus sincère respect.

**Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Pneumologie

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse.

Mes sincères remerciements pour ta confiance, ta disponibilité et ton aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

J'espère que le résultat final répond à tes attentes.

Merci également pour ta bienveillance et tes conseils qui m'ont suivie tout le long de mes études de médecine, notamment lors du choix de ma spécialité : tu y es pour beaucoup.

Je suis très heureuse de continuer de travailler à tes côtés ces deux prochaines années.

Trouve ici le témoignage de ma vive reconnaissance et de ma profonde estime.

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Médecine interne

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Mes sincères remerciements pour l'accueil chaleureux et l'enseignement dont j'ai pu bénéficier lors de mon passage dans votre service.

J'espère que vous trouverez dans cette thèse un peu de la rigueur intellectuelle qui vous caractérise et qui fait que je vous admire.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Youssef BENNIS**  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Pharmacologie clinique

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX**  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Maladies infectieuses et tropicales

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

J'espère que cette étude portant sur l'inféctiologie saura répondre à vos attentes.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

### **A ma famille**

Merci pour votre amour et votre soutien sans réserve.

**Maman**, c'est à toi que je dois cette vocation. Je suis fière d'être ta fille.

**Papa**, "papounet", merci de si bien me comprendre.

A mon frère, **Matthieu**. Merci de partager ces deux êtres exceptionnels avec moi.

Merci à tous les trois d'être toujours là pour moi.

A ma tante, **Françoise**, et mon oncle, **Michel**.

A mes cousins, **Marie**, **Charles**, et **Jeanne**.

Avec toute mon affection.

### **A mes amis**

**Julie**, pour la belle personne que tu es. Tu es toujours disponible pour tes amis, malgré la distance ... Je suis heureuse d'en faire partie.

**Charlotte** (ma copine en carton <3) et **Chloé**, pour notre fantastique trio de blondes ! Et pour m'avoir accompagnée en ce jour si triste ; je ne l'oublierai jamais.

**Caroline**, pour ta douceur, tes talents de cuisinière, et pour **Martin**, ton magnifique petit bout (mon futur mari...).

**Pierre** ("Princesse") et **Ugo**, mes éternels sous-colleurs.

Je vous remercie d'être toujours là pour moi, que ce soit dans les grandes étapes ou dans les petits moments de la vie.

Merci pour les merveilleux souvenirs de voyage : Lisbonne, Milan, Bali... Et pour les prochains à venir !

### **Aux belles rencontres de l'internat**

**Florence**, mon loup de mer, pour notre belle complicité et nos habituelles soirées chez Pierre...

**Mélanie**, pour ton honnêteté et ton grand cœur.

**Quintana** et **Cyrielle**, pour votre esprit toujours mal placé et votre grain de folie.

## **Je remercie également :**

L'ensemble des médecins du **service de Pneumologie du CHU d'Amiens** pour leur encadrement au cours de ces quatre années : Damien, Eline, Claire, Géraldine, Isabelle, Bénédicte, Pierre-Alexandre, Julien, Jean-Baptiste, Elodie, et l'ensemble des collaborateurs du service. Tout particulièrement, je remercie **Damien** pour avoir été un si précieux directeur de mémoire.

Merci aux jeunes chefs, anciens co-internes, pour ces années d'internat remplies de bonne humeur : **Ugo** (pour ta gentillesse et nos cafés du samedi matin), **Mickaël** (pour tes précieux conseils, professionnels et personnels), **Lola** (pour ta joie de vivre) et **Hortense**.

Je remercie tous les médecins du service pour leur investissement dans ce travail de thèse.

Merci à mes co-internes de promo : **Marlène** (et nos soirées tonight !), **Chloé** et **Ozaire**.

Et aux plus jeunes : **Olivier** (mon précieux), **Marion**, **Amale** ; **Marc-Antoine**, **Nour**, **Pauline**, **Sarah** ; et les "pioupious", nos dignes successeurs : **Marie**, **Julia**, **Louis**.

Merci aux équipes du Pneumologie Unité 1 et Unité 2 pour nos discussions nocturnes.

Tout particulièrement, je remercie **Nouara** pour sa bonne humeur, **Christelle** pour sa bienveillance et **Madame Thuillot**, notre cadre, pour son écoute.

Merci à l'équipe de Réanimation Respiratoire pour m'avoir accueillie dans la famille lorsque je n'étais qu'un "bébé externe".

Merci aux infirmières d'endoscopie, **Caroline** et **Véronique**, et à **Stéphanie** pour leur aide précieuse dans ce travail.

La fabuleuse équipe du **service de Pneumologie de Saint Quentin** : **Youcef** et **Charles** (pour vos précieux conseils qui ont guidé mon chemin), **Isabelle** (pour ta sensibilité), **Charlotte**, **Emmanuelle**, **Rémi**, **Houcine**. Vous m'avez appris à conjuguer travail et bonne humeur.

Merci à mes co-internes du B14 : **Alexis** (mon binôme), **Mathilde** et **Anne-Sophie**.

Le **service de Médecine Interne** pour son merveilleux accueil.

Merci au **Pr Duhaut** pour sa générosité, au **Dr Smail** pour son expérience et au **Dr Salle** pour sa grande disponibilité et sa gentillesse.

Merci à mes co-internes : **Xavier** (pour notre amour partagé des hamburgers) et **Caroline**, ainsi qu'à notre merveilleux chef de clinique, **Clément**.

Le **service de Réanimation Médicale** : **Pr Slama**, **Pr Maizel**, **Bertrand**, **Thierry**, **Yoann**.

Merci à mes co-internes de ces deux semestres : **Agathe**, **Lydia**, **Marco**, puis **Damien**, **Fatima**, **Mohamed**, **Pierre**, **Vincent**, **Imane**.

Merci à toute l'équipe paramédicale pour cette année passée ensemble.

Merci à mes co-internes de DESC.

L'extraordinaire **équipe de la Clinique** : **Olivier** (pour ta force tranquille), **Stéphanie** (pour ton élégance), **Nicolas** (pour ta rigueur : le coïl!), sans oublier les compères Saint Quentin.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pendant ces 6 mois avec vous.

Merci aux équipes de la Clinique Pauchet : David, Emilie, Momo, Elizabeth, Hélène, ... ; et de la Clinique de L'Europe : Dr Mathiron, Jean-Baptiste, Hakim, ...

Un merci tout particulier à **Fanny**, pour sa douceur et sa bonne humeur.

Un immense merci à **Issraa** pour son implication dans ce travail.

Merci à **Stéphanie** et **Jean-Luc** pour leur amitié et pour leur participation à cette thèse.

A la mémoire des deux êtres chers qui n'assisteront pas à la fin de cette aventure :

A **ma grand-mère**, son amour et sa force de caractère.

A **Louis**, mon cousin, et son souvenir plein de vie.

C'est avec émotion que je leur dédie cette thèse.

# SOMMAIRE

---

1. Introduction.....	9
1.1. Infections broncho-pulmonaires .....	9
1.1.1. Définitions.....	9
1.1.2. Fréquence .....	10
1.1.3. Microbiologie .....	10
1.1.4. Morbi-mortalité .....	10
1.1.5. Coût économique.....	11
1.1.6. Prescription de l'antibiothérapie .....	11
1.1.7. Causes d'échec du traitement.....	12
1.2. Pénétration pulmonaire de l'antibiotique .....	14
1.2.1. Rappels pharmacologiques.....	14
1.2.2. Eléments anatomiques.....	16
1.3. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).....	18
1.3.1. Principes du Suivi Thérapeutique Pharmacologique .....	18
1.3.2. Intérêt des dosages intra-pulmonaires.....	19
2. Méthodologie .....	21
2.1. Objectifs de la recherche .....	21
2.1.1. Objectif principal.....	21
2.1.2. Objectif secondaire.....	21
2.2. Schéma de l'étude.....	21
2.3. Critères d'éligibilité.....	21
2.3.1. Critères d'inclusion .....	21
2.3.2. Critères de non inclusion.....	22
2.3.3. Modalités de recrutement .....	22
2.4. Description de l'intervention .....	22
2.4.1. Recueil du lavage broncho-alvéolaire .....	22
2.4.2. Réalisation du prélèvement sanguin.....	23
2.4.3. Description de la méthode de dosage de l'antibiotique.....	23
2.4.4. Recueil de variables à partir du dossier du patient.....	24
2.5. Critères de jugement.....	24

2.5.1.	Critère de jugement principal .....	24
2.5.2.	Critères de jugement secondaires .....	24
2.6.	Calcul du nombre de sujets nécessaires .....	25
2.7.	Aspect réglementaire .....	25
2.8.	Analyse statistique .....	25
3.	Résultats .....	27
3.1.	Présentation de la population .....	27
3.1.1.	Caractéristiques générales .....	27
3.1.2.	Choix de l'antibiothérapie .....	28
3.1.3.	Gravité clinique et données biologiques .....	29
3.1.4.	Données de la fibroscopie et diagnostic microbiologique .....	29
3.1.5.	Devenir du patient .....	29
3.2.	Taux de pénétration pulmonaire .....	30
3.3.	Concentrations plasmatiques et intra-alvéolaires .....	31
3.3.1.	Concentrations plasmatiques .....	31
3.3.2.	Concentrations dans le LBA .....	32
4.	Discussion .....	34
4.1.	Discussion des résultats .....	34
4.2.	Limites de l'étude .....	36
5.	Conclusion .....	38



# **1. Introduction**

L'objet de ce travail est d'évaluer la pénétration pulmonaire des antibiotiques dans le traitement des infections respiratoires, grâce à la mesure de la concentration des antibiotiques au sein du liquide broncho-alvéolaire.

Dans un premier temps, nous allons faire un rappel général sur les infections respiratoires et leur prise en charge. Dans un second temps, nous décrirons les différents mécanismes mis en jeu dans la pénétration pulmonaire des antibiotiques. Enfin, nous nous intéresserons au principe de suivi thérapeutique pharmacologique et à l'intérêt attendu du dosage de l'antibiotique directement au niveau pulmonaire.

## **1.1. Infections broncho-pulmonaires**

### **1.1.1. Définitions**

Les infections respiratoires se divisent en infections respiratoires hautes (rhino-pharyngite, angine, laryngite...) et en infections respiratoires basses, qui correspondent à une atteinte des voies aériennes sous-glottiques. Ces dernières ont fait l'objet de recommandations de différentes sociétés savantes<sup>1-3</sup>.

Les infections respiratoires basses, autrement appelées infections broncho-pulmonaires, comprennent trois entités : la bronchite aiguë, l'exacerbation aiguë de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) et la pneumonie aiguë communautaire (PAC).

Les **bronchites aiguës** sont caractérisées par une inflammation aiguë des bronches et bronchioles sans atteinte du parenchyme pulmonaire. Elles sont très fréquentes, notamment en période hivernale, et leur étiologie est le plus souvent virale.

La **BPCO** est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction des voies aériennes et confirmée par la présence d'un trouble ventilatoire obstructif non complètement réversible aux épreuves fonctionnelles respiratoires. L'**exacerbation aiguë de BPCO** correspond à une aggravation des symptômes au-delà des variations quotidiennes qui conduit alors à une modification thérapeutique.

Les **pneumonies aiguës communautaires** (PAC) correspondent à une infection du parenchyme pulmonaire. Elles représentent un enjeu de santé publique du fait de leur fréquence, de leur gravité et de leur coût.

### 1.1.2. Fréquence

En France, l'incidence des bronchites aiguës est de 10 millions par an, celle des exacerbations de BPCO hospitalisées varie de 69.000 à 112.000 par an, selon la définition utilisée<sup>4</sup>, et celle des PAC est de 500.000 chaque année.

L'incidence des PAC varie en fonction du pays, de l'âge et du sexe<sup>5</sup>. Elles sont plus fréquentes aux âges extrêmes de la vie (enfants et sujets de plus de 65 ans). L'espérance de vie étant en constante progression, leur incidence augmente chaque année.

### 1.1.3. Microbiologie

Les pathogènes impliqués peuvent être de nature différente : bactéries, virus, champignons...

En cas d'infection broncho-pulmonaire bactérienne, le **pneumocoque** (*Streptococcus pneumoniae*) est le germe le plus fréquemment retrouvé<sup>5</sup>. Il est responsable de la moitié des pneumopathies hospitalisées. Les bactéries dites « atypiques » (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Chlamydia psittaci*) sont quant à elles fréquemment retrouvées chez les pneumonies non sévères prises en charge en ville. De plus, *Pseudomonas aeruginosa* est souvent responsable d'exacerbation de BPCO.

Les virus fréquemment mis en cause sont : rhinovirus, influenza, parainfluenza, adénovirus, virus respiratoire syncytial ... Les infections virales pourraient représenter 2 à 15% des PAC<sup>6</sup>.

### 1.1.4. Morbi-mortalité

La morbi-mortalité des infections respiratoires est expliquée par la gravité des exacerbations de BPCO et des PAC.

Concernant la BPCO, en France, le taux brut de mortalité de la BPCO en 2014 était de 38,1/100.000 chez les hommes et de 18/100.000 chez les femmes selon l'InVS. Pourtant, la France est le pays européen où le taux de mortalité de la BPCO est le plus bas. En France, en 2015, les exacerbations de BPCO étaient responsables de 100.000 à 150.000 hospitalisations. Les Hauts de France sont l'une des régions où le taux d'hospitalisation est le plus élevé<sup>7</sup>.

Concernant les PAC, 20 à 40% des patients nécessitent une hospitalisation<sup>8,9</sup> et, parmi eux, jusqu'à 10% pourront être pris en charge en réanimation<sup>10</sup>. Les pneumopathies demeurent l'une des principales causes de décès dans le monde et occupent ainsi le 4<sup>ème</sup> rang des 10 causes de mortalité selon le rapport de l'OMS<sup>11</sup>. Elles passent au 1<sup>er</sup> rang en ce qui concerne les pays à revenu faible. Elles représentent la maladie transmissible la plus mortelle. Dans la littérature, la mortalité des PAC varie de 1 à 48%<sup>5</sup>. Elle augmente avec l'âge, la présence de comorbidités et la sévérité de l'infection respiratoire.

### **1.1.5. Coût économique**

Les infections respiratoires représentent un enjeu de santé publique du fait de leur gravité et du coût économique qu'elles représentent. Ce coût est principalement lié aux hospitalisations et aux durées de séjour.

En Europe, en 2011, les infections respiratoires représentent un coût de 46 milliards d'euros<sup>12</sup>, dont 2,5 milliards en hospitalisation, médicaments et oxygène.

La BPCO représente un coût total de 141,4 milliards d'euros en 2011 en Europe. Le coût direct (hospitalisations, médicaments, oxygène) est de 23,3 milliards d'euros. Le coût indirect lié aux arrêts de travail est de 25,1 milliards.

L'étude française SCOPE réalisée en 2000 montre que le coût lié aux exacerbations de BPCO représente 19% du coût total des soins. Les hospitalisations représentent 35% des dépenses de santé<sup>13</sup>.

Les PAC coûtent chaque année 10,1 milliards d'euros en Europe, dont 5,7 milliards pour les hospitalisations, 0,5 milliard pour les soins ambulatoires et 0,5 milliard pour les médicaments. Les coûts indirects liés aux arrêts de travail représentent 3,6 milliards d'euros.

### **1.1.6. Prescription de l'antibiothérapie**

La prise en charge des infections respiratoires bactériennes repose sur la prescription d'une antibiothérapie.

Les bronchites aiguës étant principalement virales, l'antibiothérapie n'est pas recommandée chez l'adulte sain. La prescription peut toutefois être discutée au cas par cas en présence de comorbidités telle qu'une BPCO, une insuffisance cardiaque, un diabète ou des antécédents neurologiques.

Les exacerbations de BPCO relèvent d'un traitement antibiotique en cas de majoration de la toux, du volume des expectorations et/ou de leur purulence.

Les PAC, compte-tenu de leur gravité, nécessitent une antibiothérapie de façon systématique.

L'antibiothérapie doit initialement être probabiliste et donc couvrir les bactéries les plus fréquemment responsables d'infections respiratoires. Ainsi, elle cible toujours le pneumocoque et est ensuite orientée en fonction du contexte et de la gravité clinique. La prescription doit également tenir compte du risque d'émergence de bactéries résistantes.

C'est pourquoi, en première intention, il est recommandé de prescrire une antibiothérapie par AMOXICILLINE, associée à de l'ACIDE CLAVULANIQUE en présence de comorbidités. En cas de signes de gravité, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (CEFTRIAXONE et CEFOTAXIME) sont indiquées, en association avec un macrolide ou une fluoroquinolone. En présence de facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, il est préféré l'utilisation de PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ou de céphalosporines antipseudomonas comme la CEFTAZIDIME.

### **1.1.7. Causes d'échec du traitement**

#### **1.1.7.1. Complications**

Les principales complications pouvant être responsables d'échec du traitement antibiotique sont la présence d'un épanchement pleural (épanchement para-pneumonique ou pleurésie purulente), l'évolution vers un abcès pulmonaire ou l'existence d'un obstacle endo-bronchique.

Les complications pleuro-pulmonaires sont favorisées par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par l'exogénose chronique<sup>14,15</sup>.

L'existence d'un obstacle endo-bronchique doit être suspectée en cas d'infections respiratoires à répétition.

#### **1.1.7.2. Echecs liés au traitement antibiotique**

Il existe plusieurs causes d'échecs thérapeutiques.

Tout d'abord, l'échec peut être lié à la prescription d'une **antibiothérapie inadaptée**.

En effet, il est possible que le germe responsable ne soit pas couvert par le spectre de l'antibiotique prescrit de manière probabiliste.

Ensuite, l'échec peut être secondaire à une **bactérie résistante au traitement**. Par exemple, en France, les souches de pneumocoque présentent fréquemment une résistance aux macrolides, raison pour laquelle cette classe n'est pas indiquée en première intention. Autre exemple, le taux de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) est élevé et correspond à un mécanisme de résistance par modification des protéines liant les pénicillines<sup>16</sup>.

Par ailleurs, l'infection respiratoire peut être causée par un **pathogène non bactérien** (virus, champignon...) et donc ne pas relever d'un traitement antibiotique.

Enfin, la non-réponse au traitement peut être la conséquence d'un **sous-dosage de l'antibiotique**. La concentration d'un médicament dépend de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir plus loin).

En dernier lieu, il est toujours possible que l'échec thérapeutique résulte d'une **mauvaise observance** du traitement antibiotique.

### **1.1.7.3. Diagnostics différentiels**

L'échec du traitement antibiotique peut également être lié à une erreur dans le diagnostic d'infection respiratoire. Les diagnostics différentiels des infections respiratoires varient selon le type d'atteintes respiratoires.

Une pneumopathie excavée qui persisterait après traitement antibiotique doit ainsi toujours conduire à la recherche d'une potentielle néoplasie sous-jacente. Cette situation peut aussi révéler une tuberculose pulmonaire, un infarctus pulmonaire, une aspergillose ou une atteinte pulmonaire de vascularite (maladie de Wegener).

Une atteinte diffuse doit faire éliminer une pneumopathie interstitielle diffuse, un œdème aigu pulmonaire, une lymphangite carcinomateuse ou une miliaire tuberculeuse.

## 1.2. Pénétration pulmonaire de l'antibiotique

### 1.2.1. Rappels pharmacologiques

#### 1.2.1.1. *Propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques*

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés est indispensable à un bon usage de l'antibiotique. Elle est aussi appelée « ADME » pour Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, qui sont les 4 étapes de la vie du médicament.

La pénétration de l'antibiotique dans l'organisme est donc susceptible d'être modifiée à chacune de ces étapes :

- **Absorption** : la biodisponibilité orale peut être modifiée selon la vacuité gastrique, l'état hémodynamique, les interactions médicamenteuses ou l'existence de troubles digestifs (vomissements, diarrhées ...)
- **Distribution** : le volume de distribution (Vd) varie selon la classe d'antibiotiques. Par exemple, les céphalosporines ont un Vd compris entre 0,15 à 0,3 L/kg, les pénicillines ont un Vd compris entre 0,2 à 0,5 L/kg, et les fluoroquinolones ont un Vd entre 1,5 à 3 L/kg<sup>17</sup>.
- **Métabolisme** : la métabolisation hépatique est très variable d'un antibiotique à l'autre, mais également d'un individu à un autre.
- **Elimination** : elle peut être rénale ou hépatique. L'**insuffisance rénale** entraîne une diminution de la filtration glomérulaire de l'antibiotique, une diminution de sa fixation aux protéines plasmatiques et une élévation du Vd. L'adaptation posologique des antibiotiques doit donc être systématique chez les patients insuffisants rénaux. En cas d'**insuffisance hépatique**, les adaptations posologiques sont plus imprévisibles et dépendent du mécanisme d'excrétion : clairance métabolique ou clairance par sécrétion tubulaire.

On peut distinguer deux catégories d'antibiotiques. Les **antibiotiques hydrosolubles**, comme les bêta-lactamines, les aminosides et les glycopeptides, sont caractérisés par un volume de distribution faible, une élimination rénale prépondérante et une faible pénétration intracellulaire. A l'inverse, les **antibiotiques liposolubles**, parmi lesquels les macrolides et les fluoroquinolones, ont un volume de distribution élevé, une élimination majoritairement hépatique et une bonne pénétration intracellulaire.

En particulier, les altérations de la pharmacocinétique des antibiotiques sont fréquentes en réanimation et en hématologie au cours d'infections sévères. Elles sont dues à des modifications du volume de distribution (remplissage vasculaire, fuites capillaires, existence d'un compartiment profond) et à des modifications de la clairance du médicament (hyperfiltration glomérulaire secondaire à un état hyperdynamique)<sup>18</sup>.

Ces altérations sont particulièrement marquées pour les antibiotiques hydrosolubles, comme les bêta-lactamines, qui sont caractérisés par un volume de distribution faible et une élimination essentiellement rénale. Ainsi, dans leur étude, De Waele et coll montrent que, dans le cas des infections respiratoires en réanimation, la perfusion de bêta-lactamines de manière intermittente ne permet pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques<sup>19</sup>. Il est donc recommandé de préférer une perfusion continue à doses élevées chez ces patients<sup>20</sup>.

#### **1.2.1.2. Propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques**

Le type d'activité antibactérienne des antibiotiques permet de définir trois grands groupes :

- Les **antibiotiques « temps-dépendants » (Time-Dependent)** : leur effet est lié au temps pour lequel la concentration est supérieure au seuil d'efficacité. Il s'agit principalement des bêta-lactamines et des carbapénèmes.
- Les **antibiotiques « concentration-dépendants » (Concentration-Dependent)** : leur effet dépend de leurs concentrations. Il s'agit des aminosides, des fluoroquinolones et de la daptomycine.
- Les **antibiotiques « concentration-dépendants » et « temps-dépendants »** : leur effet est à la fois lié à leurs concentrations et au temps d'exposition. Il s'agit par exemple de la vancomycine.

#### **1.2.1.3. Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique**

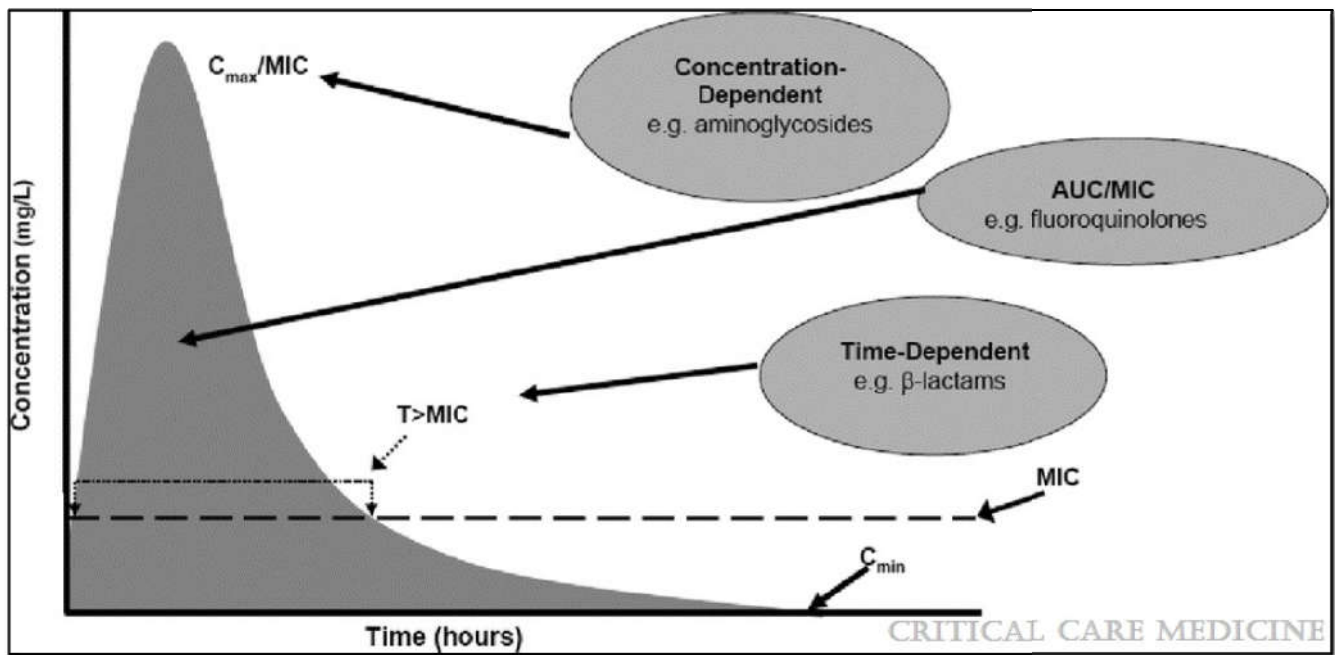
La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) détermine le niveau d'activité des antibiotiques en fonction du temps.

Il existe trois principaux index PK/PD<sup>21</sup> :

- La concentration maximale / concentration minimale inhibitrice : **C<sub>max</sub> / CMI**.
- L'aire sous la courbe / CMI : **AUC/CMI**.
- Le pourcentage de temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI : **%T > CMI**.

Concernant les bêta-lactamines qui sont des antibiotiques « temps-dépendants », l'index PK/PD le plus pertinent est le pourcentage du temps au-dessus de la CMI. L'objectif proposé est de 40 à 70% du temps au-dessus de la CMI<sup>22</sup>. Toutefois, les pénèmes, qui ont des propriétés proches des antibiotiques « concentration-dépendants », ont un objectif plus faible que les autres bêta-lactamines, soit 35-40% du temps au-dessus de la CMI<sup>21</sup>.

**Figure 1** : principaux index PK/PD.



Roberts, Crit Care Med, 2009

### 1.2.2. Eléments anatomiques

Dans les infections respiratoires, l'objectif de l'antibiotique est, à partir de la circulation sanguine, de traverser la barrière alvéolo-capillaire pour rejoindre l'alvéole et l'interstitium pulmonaire.

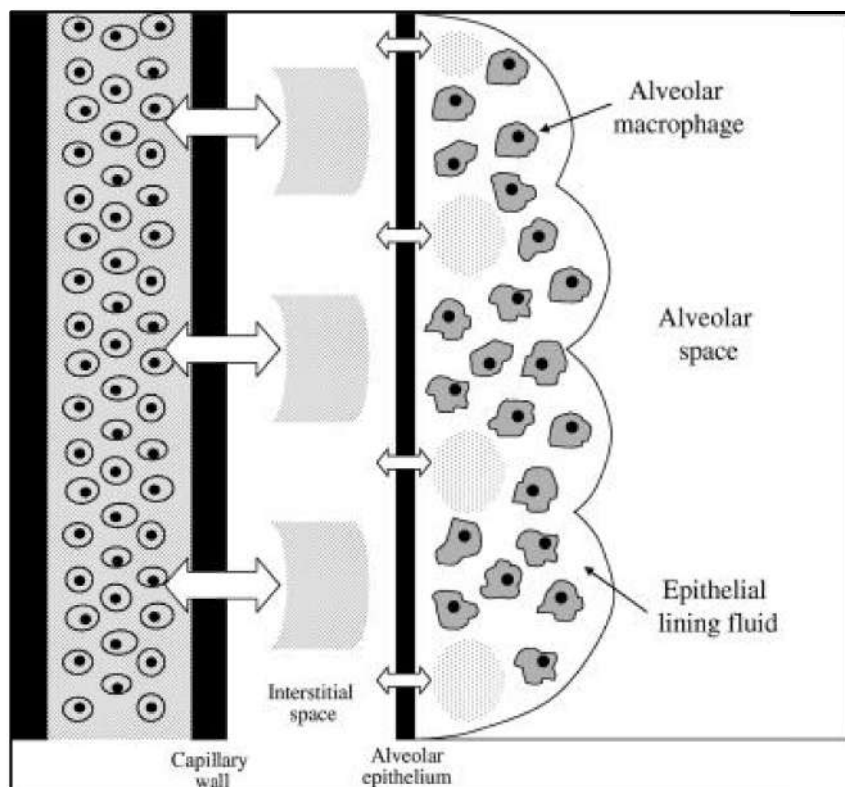


Cette barrière est composée de deux membranes : la **membrane capillaire** (capillary wall) et la **membrane alvéolaire** (alveolar epithelium), qui sont séparées par un **liquide interstitiel** (interstitial space).

La membrane capillaire est fenêtrée et donc relativement perméable. Par contre, la membrane alvéolaire est virtuellement imperméable du fait de la présence de **jonctions serrées**, autrement appelées « tight-junctions », entre les cellules épithéliales alvéolaires<sup>23,24</sup>. Tapissant la face interne de la membrane alvéolaire, on retrouve les **macrophages alvéolaires** (alveolar macrophage) entourés par un **liquide épithélial** (epithelial lining fluid ou ELF), également appelé **film alvéolaire**.

L'ensemble de ces éléments est repris dans la figure 2.

**Figure 2** : éléments anatomiques de la barrière alvéolo-capillaire.



*Kiem, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008*

Le passage de l'antibiotique à travers la barrière alvéolo-capillaire est influencé par différents facteurs<sup>22,24-26</sup> :

- Le **poids moléculaire** : les antibiotiques de bas poids moléculaire traversent plus facilement l'endothélium capillaire par un phénomène de diffusion passive. Ce mécanisme

de diffusion passive est notamment impliqué dans la pénétration pulmonaire des bêta-lactamines.

- La **liaison aux protéines plasmatiques**<sup>27</sup> : seule la fraction libre du médicament est active, éliminable de l'organisme et diffusible à travers les membranes biologiques. Les antibiotiques fortement liés aux protéines plasmatiques diffusent donc mal à travers la barrière alvéolo-capillaire ; c'est le cas pour la téicoplanine qui est liée à plus de 85% aux protéines plasmatiques.
- La **liposolubilité** : les molécules liposolubles traversent plus facilement les membranes cellulaires.
- Le **pH au site de l'infection** : un pH acide au site de l'infection limite la pénétration de l'antibiotique.

### **1.3. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**

#### **1.3.1. Principes du Suivi Thérapeutique Pharmacologique**

Le but du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) est d'individualiser les posologies du médicament selon un objectif PK/PD répondant à une balance bénéfices-risques afin de :

- Garantir un succès clinique optimal (**efficacité**).
- Diminuer les effets secondaires iatrogènes (**toxicité**).
- Prévenir l'émergence de bactéries résistantes (**résistance**).

Le STP est utilisé en pratique courante dans les services de réanimation du fait des altérations pharmacocinétiques décrites précédemment. En effet, l'élévation du volume de distribution expose au risque de sous-dosage de l'antibiotique par baisse de la concentration du médicament. Des adaptations posologiques peuvent alors être mises en place :

- Augmenter la dose unitaire (antibiotiques « concentration-dépendants »).
- Augmenter la fréquence d'administration (antibiotiques « temps-dépendants »).
- Prescrire une dose de charge.
- Prescrire une perfusion continue.

### 1.3.2. Intérêt des dosages intra-pulmonaires

Dans le cadre des infections respiratoires, le STP s'appuie donc habituellement sur des dosages plasmatiques pour évaluer l'efficacité de l'antibiotique prescrit. Les concentrations sanguines ne sont toutefois pas le reflet de l'activité du médicament au site de l'infection. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, la pénétration pulmonaire des antibiotiques est variable d'une classe à l'autre. C'est pourquoi un dosage du médicament au niveau pulmonaire serait un meilleur indicateur de succès clinique<sup>28</sup>.

La question se pose du type de prélèvement respiratoire à privilégier : crachats, sécrétions bronchiques, liquide pleural, lavage broncho-alvéolaire (LBA)...<sup>24,25,29-31</sup> Historiquement, le dosage des antibiotiques était réalisé à partir de tissu pulmonaire obtenu après biopsie chirurgicale<sup>31</sup> mais cette technique n'est plus recommandée. Les mesures à partir de crachats ou de sécrétions bronchiques sont également sous-optimales<sup>24,25</sup>. En effet, ces prélèvements présentent une contamination salivaire, particulièrement pour les crachats, ce qui entraîne un phénomène de dilution de la concentration de l'antibiotique.

Il est donc nécessaire de s'intéresser à des **compartiments « spécifiques » pulmonaires** : film alvéolaire, liquide interstitiel, macrophages alvéolaires<sup>24,29,30</sup>. Le **film alvéolaire** semble être le site préférentiel d'infection des bactéries extracellulaires dans les PAC et les exacerbations de BPCO. Le recueil du film alvéolaire est possible à partir de la réalisation d'un **lavage broncho-alvéolaire**. Celui-ci consiste, au cours d'une endoscopie bronchique, en l'instillation de sérum salé 0,9% dans une bronche segmentaire ou sous-segmentaire, puis en l'aspiration de ce liquide. Ainsi, le LBA est composé d'un mélange de sérum salé, de film alvéolaire et de cellules alvéolaires. Le volume du film alvéolaire peut donc être estimé. Pour cela, on utilise un marqueur endogène, l'urée<sup>32</sup>, dont les concentrations sont similaires dans le plasma et le film alvéolaire grâce à une diffusion passive à travers la membrane alvéolo-capillaire, ce qui permet un état d'équilibre. La formule suivante est ainsi déduite :

$$\text{ELF volume} = (\text{volume aspiré} \times \text{urée dans le LBA}) / \text{urée dans le plasma}$$

L'utilisation du LBA est répandue en pratique courante car elle ne nécessite qu'un niveau d'expertise facilement accessible. Cependant, sa réalisation présente quelques limites. Tout d'abord, la technique de recueil varie d'un opérateur à l'autre. Ensuite, certaines études ont démontré que le calcul du volume du film alvéolaire à partir du LBA peut être surestimé<sup>25,29</sup>. Enfin, la lyse des cellules présentes dans le LBA (macrophages) peut entraîner une élévation de la concentration de l'antibiotique dans le film alvéolaire<sup>24,30</sup>.

Il n'existe donc pas de technique parfaite pour estimer la concentration de l'antibiotique au niveau pulmonaire. Toutefois, le LBA semble être la technique à privilégier. En effet, c'est une technique de réalisation simple et peu invasive, permettant un prélèvement au niveau alvéolaire.

## **2. Méthodologie**

### **2.1. Objectifs de la recherche**

#### **2.1.1. Objectif principal**

L'objectif principal était d'évaluer la pénétration pulmonaire des antibiotiques chez les patients présentant une infection broncho-pulmonaire et bénéficiant d'une fibroscopie bronchique, et de déterminer les facteurs l'influençant.

#### **2.1.2. Objectif secondaire**

L'objectif secondaire était d'évaluer le rapport de la concentration des antibiotiques dans le LBA avec la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe identifié ou suspecté et de corrélérer le taux de pénétration pulmonaire de l'antibiotique avec le devenir du patient.

### **2.2. Schéma de l'étude**

Il s'agissait d'une étude de cohorte, prospective, mono-centrique, réalisée dans les services d'Endoscopie Bronchique et de Soins Continus Chirurgie Thoracique Vasculaire et Respiratoires du CHU d'Amiens-Picardie.

### **2.3. Critères d'éligibilité**

#### **2.3.1. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient :

- Tout patient bénéficiant d'une fibroscopie bronchique alors qu'il était traité par une antibiothérapie par l'une des bêta-lactamines suivantes : AMOXICILLINE – ACIDE CLAVULANIQUE, PIPERACILLINE – TAZOBACTAM, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (CEFTRIAZONE, CEFOTAXIME, CEFTAZIDIME) et de 4<sup>ème</sup> génération (CEFEPIME).
- Patient majeur.
- Patient informé et ayant signé un consentement éclairé.

### **2.3.2. Critères de non inclusion**

Les critères de non inclusion étaient :

- Patient dialysé chronique.
- Patient sous tutelle ou curatelle.
- Femme enceinte.

### **2.3.3. Modalités de recrutement**

Les patients ont été recrutés :

- Soit à partir des demandes de fibroscopie au sein du service d'Endoscopie Bronchique.
- Soit par passage journalier dans le service de Soins Continus Chirurgie Thoracique Vasculaire et Respiratoires.

Pour les patients recrutés dans le service d'Endoscopie Bronchique, seuls ceux bénéficiant d'une antibiothérapie étaient éligibles.

En l'absence de critères de non inclusion, une information était proposée à ces patients (ou à leur personne de confiance) avant recueil du consentement.

## **2.4. Description de l'intervention**

### **2.4.1. Recueil du lavage broncho-alvéolaire**

Le LBA était réalisé au cours de l'endoscopie bronchique. Il consistait en l'instillation de 5 seringues de 20ml de sérum physiologique.

Deux ml de la 3<sup>ème</sup> seringue de LBA étaient envoyés en Pharmacologie.

Le reste des prélèvements était envoyé en Bactériologie pour recherche de germes banals et mycobactéries, en Mycologie pour recherche de champignons, en Virologie pour réalisation de PCR virales. Pour la bactériologie, en cas de bactéries isolées, un antibiogramme était réalisé avec mesure de la CMI pour l'antibiotique en question.

#### **2.4.2. Réalisation du prélèvement sanguin**

Un bilan sanguin sur tube sec était effectué pour le dosage plasmatique résiduel de l'antibiotique :

- si l'antibiotique était administré de manière intermittente, ce bilan était réalisé avant l'injection suivante.
- si l'antibiotique était administré en continu, il pouvait être réalisé à n'importe quel moment.

Dans tous les cas, ce prélèvement devait avoir lieu dans les 3 heures précédant ou suivant la réalisation du LBA.

Dans le même temps, on prélevait une albuminémie, une électrophorèse des protéines, une numération formule sanguine, sauf si ces derniers avaient été prélevés dans les dernières 24 heures.

#### **2.4.3. Description de la méthode de dosage de l'antibiotique**

La mesure de la concentration en bêta-lactamine était effectuée par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MSMS, système AbSciex Api 3200 Qtrap).

La méthode a été validée conformément aux exigences analytiques de l'Agence Européenne du Médicament (EMA, Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, dernière mise à jour 03/06/2015) et aux critères de l'accréditation du laboratoire par le COFRAC selon la norme ISO 15189.

Afin de tenir compte de la dilution induite par le LBA (introduction de sérum physiologique exogène), la concentration de l'antibiotique dans le film alvéolaire était estimée à partir de la concentration mesurée dans le LBA et corrigée par le facteur de dilution de l'urée selon la méthode de référence<sup>32</sup>. Le facteur de dilution de l'urée était établi en mesurant, par une technique colorimétrique commerciale (Référence EIABUN, ThermoFisher Scientific), la concentration d'urée dans les mêmes échantillons sériques et de LBA que ceux

destinés au dosage de l'antibiotique. La concentration d'antibiotique (ATB) dans le film alvéolaire (FA) correspondait donc au résultat de la formule suivante :

$$[\text{ATB}]^{\text{FA}} = [\text{ATB}]^{\text{LBA}} \times [\text{Urée}]^{\text{plasma}} / [\text{Urée}]^{\text{LBA}}$$

Sur les mêmes prélèvements sériques, on procédait au dosage de la forme libre et de la forme totale, en réalisant au préalable une centrifugation avec un filtre permettant de retenir l'albumine. Ainsi était obtenue la vraie fraction libre sérique individuelle (qui pouvait varier d'un individu à l'autre en fonction de l'albuminémie et d'interactions médicamenteuses) et la forme totale qui représentait la concentration habituellement dosée en routine.

#### **2.4.4. Recueil de variables à partir du dossier du patient**

Les variables étaient recueillies à partir du dossier du patient pendant son hospitalisation.

Elles sont présentées en annexe (annexe 1).

### **2.5. Critères de jugement**

#### **2.5.1. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était le **taux de pénétration pulmonaire** des bêta-lactamines étudiées.

Ce taux était défini par le rapport entre la concentration plasmatique et la concentration intra-alvéolaire de l'antibiotique.

#### **2.5.2. Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La durée en jours d'obtention de l'apyrexie.
- La durée en jours de régression du syndrome inflammatoire, définie par une CRP (mg/L) divisée par 2.
- La durée en jours d'hospitalisation.
- La mortalité à J28.
- La CMI cible selon la SFM et la SFAR



## **2.6. Calcul du nombre de sujets nécessaires**

D'après la classification de Cohen (6), l'inclusion de 91 patients permettrait de détecter un effect size de Cohen de taille moyenne en confrontant 5 facteurs pouvant influencer la pénétration pulmonaire. En tenant compte d'environ 10% de patients perdus de vue, **100 patients** participeront à cette étude.

Ces calculs ont été réalisés avec une puissance de 80% et un risque de première espèce bilatéral de 5%.

Les résultats retrouvés dans cette étude pourront ensuite être utilisés dans une étude confirmatoire de plus grande envergure.

## **2.7. Aspect réglementaire**

Le protocole a été soumis au CPP Ile de France II le 28/05/2018 et a été obtenu, après examen aux réunions du 16/07/18, 01/10/18 et 19/11/2018, un avis favorable le 26/11/2018, sous le numéro ID RCB 2018-A01501-54.

Les patients ont reçu une information éclairée avant de donner leur consentement.

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

## **2.8. Analyse statistique**

Pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives sont décrites à l'aide de la moyenne  $\pm$  écart type et de la médiane (minimum - maximum). Les variables qualitatives sont décrites par leur fréquence avec un intervalle de confiance de niveau 95 %.

La corrélation entre le taux de pénétration pulmonaire et les différents facteurs à tester est recherchée à l'aide de méthodes univariées (tests de Student, ANOVA ou régression linéaire) selon la typologie de ces paramètres (quantitatif ou qualitatif).

Toutes les variables ayant une p value  $< 10\%$  en analyses univariées sont incluses dans un modèle multivarié d'analyse de covariance avec la méthode de sélection descendante au seuil alpha de 5%.

Les variables quantitatives sont comparées entre 2 groupes indépendants à l'aide d'un test de Student pour échantillons indépendants (ou un test de Mann-Whitney selon que les données suivent une loi Normale ou non).

Les variables quantitatives sont comparées entre 3 groupes indépendants ou plus à l'aide d'une analyse de la variance à 1 facteur (ANOVA). En cas de fort écart aux hypothèses de l'ANOVA (normalité, homoscélasticité), un test non paramétrique de Kruskal-Wallis est utilisé.

Une corrélation entre 2 variables quantitatives est recherchée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson (ou du coefficient de corrélation de Spearman selon que les données suivent une loi Normale ou non).

Les variables qualitatives sont comparées entre 2 groupes ou plus à l'aide d'un test du Khi-2 ou d'un test exact de Fisher selon le cas.

L'ensemble de l'analyse statistique est réalisé avec le logiciel SAS® version 9.4.

Le risque de première espèce est fixé à 5% bilatéral pour l'ensemble de l'analyse sauf pour la recherche de facteurs prédictifs en analyse univariée où il est fixé à 10%.

Tous les patients inclus, à l'exception de ceux ayant fait objection de l'utilisation de leurs données, sont inclus dans les analyses statistiques.

### **3. Résultats**

Ce travail présente les résultats de l'analyse intermédiaire faite à partir des inclusions réalisées entre décembre 2018 et juillet 2019, ce qui permettra de faire le point sur la technique mise en place et l'intérêt du dosage dans le LBA. Certains objectifs secondaires ne pourront donc être évalués ici compte tenu d'un nombre insuffisant de patients. Afin de prendre en compte cette analyse intermédiaire sans majorer le risque alpha, un p inférieur à 0,01 a été considéré comme significatif.

#### **3.1. Présentation de la population**

##### **3.1.1. Caractéristiques générales**

Entre le 20 décembre 2018 et le 18 juillet 2019, **34 patients** ont été inclus.

Nous présentons ici les résultats de **19 patients**. Les données manquantes sont liées à l'absence de prélèvements pour certains patients (2 patients n'avaient pas eu de LBA du fait d'une mauvaise tolérance de l'endoscopie, 2 patients n'avaient pas eu de prélèvement sanguin et 4 échantillons sanguins n'avaient pas été correctement orientés vers le laboratoire de Pharmacologie) ou à des difficultés techniques au laboratoire (secondaires à la disponibilité des kits de dilution de l'urée et à la détermination des points de calibration, notamment pour la ceftriaxone).

Parmi ces 19 patients, **5 (26,3%)** étaient de sexe masculin avec un âge moyen au moment de la fibroscopie bronchique de **66,3 ans  $\pm$  12,4 [42-84]**. L'IMC moyen était de **27,2 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  4,9 [18,6-38]**. Un tabagisme actif était retrouvé chez **4 patients (21%)**. Seuls **2 patients (10,5%)** et **1 patient (5,3%)** étaient vaccinés respectivement contre le pneumocoque et la grippe.

Une pathologie pulmonaire sous-jacente était présente chez **6 patients (31,6%)** : 3 BPCO, 2 néoplasies pulmonaires, 1 aspergillose broncho-pulmonaire allergique, 1 sarcoïdose pulmonaire et 1 maladie de Wegener.

Les facteurs identifiés d'immunodépression sont résumés dans le tableau 1.

**Tableau 1** : facteurs d'immunodépression.

Paramètres	Total
<u>Traitements anticancéreux :</u>	
- chimiothérapie : n (%)	4 (21)
- radiothérapie : n (%)	1 (5,3)
<u>Immunité humorale :</u>	
- splénectomie : n (%)	0 (0)
- hypogammaglobulinémie : n (%)	0 (0)
- myélome : n (%)	1 (5,3)
- déficit en complément : n (%)	1 (5,3)
<u>Immunité cellulaire :</u>	
- hémopathie : n (%)	1 (5,3)
- greffe : n (%)	0 (0)
- infection VIH : n (%)	1 (5,3)
- traitements immunosuppresseurs : n (%)	3 (15,8)
- corticothérapie au long cours : n (%)	6 (31,6)
<u>Pathologie chronique à risque infectieux :</u>	
- diabète : n (%)	3 (15,8)
- insuffisance rénale chronique : n (%)	3 (15,8)
- éthyliste chronique : n (%)	2 (10,5)
- cirrhose : n (%)	1 (5,3)

### 3.1.2. Choix de l'antibiothérapie

Les antibiothérapies les plus prescrites étaient l'association amoxicilline / acide clavulanique à la posologie de 3 grammes par jour pour **6 patients (31,6%)** et l'association pipéracilline / tazobactam à la posologie de 12 grammes par jour pour **5 patients (26,3%)**.

Le récapitulatif de l'ensemble des antibiothérapies prescrites est présenté dans le tableau 2.

**Tableau 2** : récapitulatif des antibiothérapies prescrites.

Nom de la molécule	Posologie	n (%)
Amoxicilline / acide clavulanique	3 grammes par jour	6 (31,6)
Pipéracilline / Tazobactam	8 grammes par jour	2 (10,5)
	12 grammes par jour	5 (26,3)
	16 grammes par jour	1 (5,3)
Ceftriaxone	1 gramme par jour	4 (21)
Céfotaxime	3 grammes par jour	1 (5,3)

### 3.1.3. Gravité clinique et données biologiques

Près de deux tiers des patients de notre étude étaient oxygéo-dépendants lors de leur inclusion, soit **12 patients (63,2%)**. Une surveillance en réanimation a été nécessaire pour **8 patients (42,1%)**. **Un patient (5,3%)** a présenté une défaillance hémodynamique nécessitant un remplissage vasculaire. Aucun n'a bénéficié de ventilation mécanique.

Un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP supérieure à 50 mg/L était retrouvé chez la moitié des patients, soit **10 patients (52,6%)**. Une dénutrition, définie par une albuminémie inférieure à 25g/L, était observée chez **6 patients (31,6%)**.

### 3.1.4. Données de la fibroscopie et diagnostic microbiologique

Dans la majorité des cas, soit pour **16 patients (84,2%)**, la fibroscopie bronchique a été réalisée pour obtenir un diagnostic microbiologique.

Seuls **4 patients (21%)** ont présenté une tolérance médiocre de l'examen (désaturation, ...).

La réalisation du LBA a permis l'identification d'un germe chez **13 patients (68,4%)**.

Il s'agissait d'un virus pour **12 patients (63,2%)**. Une bactérie était identifiée chez **1 patient (5,3%)** ; ce patient présentait également une co-infection virale.

### 3.1.5. Devenir du patient

L'apyrexie était obtenue en moyenne en **2,5 jours ± 1 [2-4]**.

Une diminution de la CRP de moitié était observée en **6,1 jours ± 3,5 [1-15]** en moyenne.

La durée moyenne d'hospitalisation était de **24,3 jours ± 21 [5-80]**.

A 28 jours de la réalisation de la fibroscopie, **2 patients (10,5%)** étaient décédés.

### 3.2. Taux de pénétration pulmonaire

La concentration moyenne de l'antibiotique dans le sang était de **33,4 µg/mL ± 48,6 (médiane 17,4 µg/mL ; [0,6-216])**.

La concentration moyenne de l'antibiotique dans le LBA était de **4,6 µg/mL ± 4,3 (médiane 2,9 µg/mL ; [0,4-15,7])**. Le taux de dilution de l'urée dans le LBA était de **8,9% ± 3,5** en moyenne.

Le taux de pénétration moyen était de **33,1% ± 46,9 (médiane 14% ; [1-201])**.

Les concentrations plasmatiques et dans le LBA, ainsi que le taux de pénétration pulmonaire par antibiotique sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4** : pénétration pulmonaire des antibiotiques.

Molécule	Posologie (g/jour)	Effectif n(%)	Concentrations plasmatiques (µg/mL)	Concentrations dans le LBA (µg/mL)	Pénétration pulmonaire (%)
Amoxicilline	3	6 (31,6)	16,9 ± 16,7	4,7 ± 2,9	58,5 ± 76
			8,3 [3,4-52,4]	6,4 [0,5-6,9]	20 [8-201]
Pipéracilline	8	2 (10,5)	46,6 ± 27,2	14,2 ± 2,18	38 ± 26,9
			46,6 [27,4-65,8]	14,2 [12,6-15,7]	38 [19-57]
	12	5 (26,3)	26,2 ± 21,9	3,2 ± 3,03	11,6 ± 3,4
	16	1 (5,3)	17,4 [4,9-53,1]	1,6 [0,7-7,2]	11 [8-16]
Céfotaxime	3	1 (5,3)	28,3	6,73	24
Ceftriaxone	1	4 (21)	68,6 ± 100,3	1,7 ± 1	23 ± 33,8
			29 [0,6-216]	1,7 [0,4-2,9]	9 [1-73]
Total	-	19 (100)	33,4 ± 48,6	4,6 ± 4,3	33,1 ± 46,9
			17,4 [0,6-216]	2,9 [0,4-15,7]	14 [1-201]

Les données qualitatives sont présentées en fréquence (pourcentage) et quantitatives en moyenne ± écart type et médiane [extrêmes].

La répartition des patients par rapport à la valeur médiane du taux de pénétration pulmonaire de 14% est présentée dans le tableau 5.

Pour la pipéracilline, le taux de pénétration était inférieur ou égal à 14% chez les 4 patients traités par des perfusions intermittentes, et supérieur à 14% chez les 5 patients traités par une perfusion continue à la seringue électrique.

**Tableau 5** : répartition des patients selon le taux de pénétration pulmonaire.

	Pénétration pulmonaire < 14% (n = 7)	Pénétration pulmonaire > 14% (n = 12)
Pathologie pulmonaire sous-jacente : n (%)	1 (14,3)	5 (41,4)
Insuffisance rénale chronique : n (%)	0	3 (25)
CRP > 50 mg/L : n (%)	2 (40)	8 (66,7)
Albuminémie < 25 g/L : n (%)	1 (14,3)	5 (41,4)
Hospitalisation en réanimation : n (%)	2 (40)	6 (50)
Hospitalisation en hématologie : n (%)	0 (0)	3 (25)

### 3.3. Concentrations plasmatiques et intra-alvéolaires

#### 3.3.1. Concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques cibles sont issues des recommandations des sociétés savantes de la SFM<sup>33</sup> et de la SFAR<sup>34</sup>.

Les **concentrations cibles de la SFM** ( $C_{SFM}$ ) correspondent au seuil de sensibilité microbiologique, soit 4 à 8 fois la CMI en tenant compte de la liaison aux protéines plasmatiques. La fraction liée aux protéines plasmatiques est variable selon les antibiotiques : elle est d'environ 20% pour l'amoxicilline et la pipéracilline, de 20 à 40% pour le céfotaxime et d'environ 90% pour la ceftriaxone. Par exemple, la concentration cible de l'amoxicilline selon la SFM est calculée à partir de la CMI seuil de sensibilité qui est de 2 mg/L et de la fraction libre de l'amoxicilline estimée à 80% : 4 à 8 x 2 / 80%, soit 10 à 20 mg/L.

Les **concentrations cibles de la SFAR** ( $C_{SFAR}$ ) correspondent à la CMI seuil épidémiologique la plus élevée (ECOFF).

Le nombre de patients pour lequel ces concentrations cibles étaient obtenues est présenté dans le tableau 6.

**Tableau 6** : résultats des concentrations plasmatiques en fonction de  $C_{\text{SFM}}$  et  $C_{\text{SFAR}}$ .

Molécule	$C_{\text{SFM}}$ (mg/L)	n (%)	$C_{\text{SFAR}}$ (mg/L)	n (%)
Amoxicilline (n=6)	10-20	2 (33,3)	40-80	1 (16,7)
Pipéracilline (n=8)	20-40	5 (62,5)	80-160	0 (0)
Céfotaxime (n=1)	6-11	1 (100)	25-60	0 (0)
Ceftriaxone (n=4)	20-40	2 (50)	20-100	2 (50)

Le nombre de patients pour lequel les concentrations cibles étaient obtenus par antibiotique est présenté dans la colonne n(%).

### 3.3.2. Concentrations dans le LBA

Il n'existe pas de recommandations sur la concentration cible de l'antibiotique à obtenir dans le LBA. Afin de rechercher des facteurs prédictifs de la pénétration pulmonaire de l'antibiotique, nous avons choisi d'utiliser le **rapport entre la concentration dans le LBA et la CMI** :  $C_{\text{LBA}} / \text{CMI}$ .

Le ratio  $C_{\text{LBA}} / \text{CMI}$  moyen était de **1,8 ± 1,3 (médiane 1,75 ; [0,2-3,9])**.

Chez les patients hospitalisés en réanimation ou en hématologie, le ratio  $C_{\text{LBA}} / \text{CMI}$  était de **2,5 ± 1,1** en moyenne.

Nous avons établi trois groupes en fonction de ce ratio :  $C_{\text{LBA}} / \text{CMI}$  inférieur à 1,  $C_{\text{LBA}} / \text{CMI}$  compris entre 1 et 3, et  $C_{\text{LBA}} / \text{CMI}$  supérieur à 3.

La répartition des patients dans ces trois groupes selon les variables recueillies est présentée dans le tableau 7.



**Tableau 7** : répartition des patients selon le ratio  $C_{LBA} / CMI$ .

	$C_{LBA} / CMI < 1$ (n = 6)	$C_{LBA} / CMI = 1 \text{ à } 3$ (n = 7)	$C_{LBA} / CMI > 3$ (n = 6)
Pathologie pulmonaire sous-jacente : n	1	1	4
Insuffisance rénale chronique : n	0	1	2
CRP > 50 mg/L : n	2	3	5
Albuminémie < 25 g/L : n	2	2	2
Hospitalisation en réanimation : n	3	4	1
Hospitalisation en hématologie : n	0	1	2

## **4. Discussion**

### **4.1. Discussion des résultats**

Le but de ce travail était de valider le dosage des antibiotiques dans le LBA afin d'optimiser le STP en cas d'infection broncho-pulmonaire. La difficulté de ce dosage est liée à la dilution de l'échantillon par le sérum physiologique utilisé dans la réalisation du LBA.

C'est pourquoi nous avons utilisé la technique de dilution de l'urée afin d'estimer la concentration intra-alvéolaire de l'antibiotique. Les concentrations de l'urée sont similaires dans le sang et dans le LBA grâce à la diffusion passive de l'urée au travers de la membrane alvéolo-capillaire, ce qui permet d'évaluer du volume du film alvéolaire et donc de corriger la dilution de l'échantillon liée à l'apport exogène de sérum salé.

Nous avons mis en évidence un taux moyen de dilution de l'urée dans le LBA de 8,9%  $\pm$  3,5. Ce taux semblait relativement stable chez les patients de notre étude, avec une faible variabilité d'un patient à l'autre. Cela est probablement lié à une bonne standardisation de la méthode de réalisation du LBA. Ce résultat est important car la technique de dilution de l'urée a un coût réactif, un coût humain et un coût temps, et ne peut être réalisée que par série. L'intérêt du dosage des antibiotiques dans le LBA serait limité si les résultats ne pouvaient être disponibles rapidement. Par contre, si à partir des concentrations intra-alvéolaires "diluées", l'application de ce facteur de dilution de l'urée connu et validé permettait d'obtenir les concentrations intra-alvéolaires "corrigées" sans passer par l'évaluation du taux de dilution de l'urée par patient, le dosage intra-alvéolaire des antibiotiques pourrait être utilisé en pratique courante. Si ce résultat est confirmé sur l'ensemble des 100 patients prévus à l'étude, le dosage de la concentration de l'antibiotique dans le LBA pourrait être réalisé en routine.

Le premier résultat important de notre étude était la mise en évidence d'importantes variations de la pénétration pulmonaire des bêta-lactamines en fonction des patients. En effet, le taux de pénétration moyen était de 33,1%  $\pm$  46,9 (médiane 14% ; [1-201]). De ce fait, le concentrations sériques ne pouvaient pas être directement un reflet des concentrations intra-pulmonaires.

Ces variations pouvaient s'expliquer par des altérations de la pharmacocinétique particulières selon les patients.

La valeur extrême inférieure de 1% correspondait à un patient souffrant d'insuffisance rénale chronique traité par ceftriaxone. On peut imaginer qu'il existait un défaut de clairance de l'antibiotique expliquant la concentration plasmatique extrêmement élevée (216 µg/mL) mais ne modifiant pas la concentration intra-alvéolaire.

La valeur extrême supérieure de 201% correspondait à un patient d'hématologie traité par amoxicilline. L'explication de ce résultat était multifactorielle : existence d'un 3<sup>ème</sup> compartiment (hypoalbuminémie à 23 g/dL) et une hyperfiltration glomérulaire (clairance de la créatinine supérieure à 150 mL/min) responsables d'une concentration plasmatique faible, et syndrome inflammatoire biologique majeur (CRP à 150 mg/L) favorisant une meilleure pénétration de l'antibiotique au niveau alvéolaire.

Ces variations s'expliquaient également par des difficultés techniques dans la réalisation des dosages par le laboratoire, notamment pour la ceftriaxone. En effet, différents points de calibration étaient nécessaires afin de contrôler la performance des dosages réalisés. Dans le cas de la ceftriaxone, la difficulté était liée à une saturation de ces différents points de calibration par l'antibiotique.

Il semble également que le mode d'administration de l'antibiotique joue un rôle dans sa pénétration pulmonaire. Dans le cas de la pipéracilline, tous les patients traités par perfusion intermittente avaient un taux de pénétration inférieur ou égal à 14%, alors que ceux traités par une administration continue à la seringue électrique avaient un taux supérieur à 14%.

Le deuxième résultat intéressant était de constater que la plupart des patients de notre étude ne répondaient pas aux critères de succès bactériologiques établis par les sociétés savantes. En effet, les concentrations cibles de la SFM étaient atteints par la moitié des patients (10 patients sur 19) et seuls 3 patients atteignaient les concentrations cibles de la SFAR. Pourtant, le devenir de nos patients semblaient satisfaisants avec l'obtention d'une apyrexie et d'une régression de la CRP respectivement en 2,5 jours ± 1 et 6,1 jours ± 3,5. L'hospitalisation était certes prolongée avec une durée moyenne de séjour de 21,2 jours ± 16,6 mais ce résultat était faussé par un patient hospitalisé presque 3 mois au décours de la réalisation de l'endoscopie du fait de sa pathologie pulmonaire sous-jacente.

C'est pourquoi, après avoir constaté que le taux de pénétration pulmonaire était extrêmement variable selon les patients, et que les concentrations plasmatiques ne

garantissaient pas le succès bactériologique, nous nous sommes intéressés aux concentrations intra-alvéolaires qui seraient le meilleur reflet de la pénétration pulmonaire.

Afin d'évaluer l'efficacité de l'antibiotique, nous avons rapporté sa concentration intra-alvéolaire à la CMI critique de sensibilité selon les recommandations SFM ( $C_{LBA} / CMI$ ). Le ratio  $C_{LBA} / CMI$  moyen était de  $1,8 \pm 1,3$ . Un tiers de nos patients présentait un ratio  $C_{LBA} / CMI$  inférieur à 1, pouvant traduire l'inefficacité de l'antibiotique au niveau intra-alvéolaire. Un autre tiers avait un ratio  $C_{LBA} / CMI$  compris entre 1 et 3, pouvant préjuger d'un effet bactériostatique de l'antibiotique au niveau intra-pulmonaire. Enfin, le dernier tiers présentait un ratio  $C_{LBA} / CMI$  supérieur à 3, pouvant correspondre à un effet bactéricide de l'antibiotique.

Du fait du faible effectif de notre population, il n'était pas possible d'identifier des facteurs prédictifs de la pénétration pulmonaire. Toutefois, il est intéressant de noter que l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente semblait favoriser l'efficacité de l'antibiotique au niveau alvéolaire (4 des 6 patients du groupe  $C_{LBA} / CMI$  supérieur à 3). Ce résultat est surprenant : en effet, on se serait attendu à une moindre pénétration des bêta-lactamines, qui sont des antibiotiques hydrosolubles, en cas d'inflammation locale.

De plus, les patients hospitalisés en réanimation ou en hématologie avaient en moyenne un ratio  $C_{LBA} / CMI$  plus élevé à  $2,5 \pm 1,1$ . Ce résultat est satisfaisant car les objectifs pharmacologiques sont plus élevés chez ces patients du fait de la sévérité des infections qu'ils présentent.

## 4.2. Limites de l'étude

Il existait plusieurs limites à notre étude.

Tout d'abord, le **faible effectif** de notre population (34 patients inclus ; résultats disponibles pour 19 patients) entraînait un manque de puissance statistique. De ce fait, la recherche de facteurs prédictifs de la pénétration pulmonaire des antibiotiques était limitée. Il s'agit ici d'une analyse intermédiaire de cette étude dont l'objectif de recrutement est de 100 patients.

Ensuite, le choix de notre **critère de jugement principal** était discutable. En effet, le taux de pénétration pulmonaire ne reflète que les concentrations de l'antibiotique à un instant t. Le critère optimal aurait été le calcul des aires sous la courbe à partir de mesures des concentrations de l'antibiotique répétées dans le sang et dans le LBA. La réalisation itérative de fibroscopie bronchique n'étant pas réalisable, à la fois sur le plan éthique et sur le plan technique, l'utilisation des aires sous la courbe n'a pas été retenue.

Enfin, nous avons choisi de nous intéresser exclusivement à la **famille des bêta-lactamines**. Ce choix se justifiait par la place majoritaire qu'elles occupent dans la prise en charge des infections broncho-pulmonaires, comme nous l'avons montré en introduction (cf 1.1.6. Prescription de l'antibiothérapie). Toutefois, d'autres classes d'antibiotiques sont également utilisées en pneumologie, comme les macrolides et les fluoroquinolones, afin de couvrir les germes dits "atypiques". D'autres études seront nécessaires afin d'évaluer la pénétration pulmonaire de ces antibiotiques lors d'infections broncho-pulmonaires.

## **5. Conclusion**

Les infections broncho-pulmonaires sont responsables d'une morbi-mortalité importante et demeurent l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Leur prise en charge représente donc un enjeu de santé publique, l'optimisation de l'antibiothérapie jouant un rôle pronostique majeur.

Dans ce travail, nous avons développé l'hypothèse que l'efficacité de l'antibiothérapie était liée à sa concentration intra-alvéolaire et nous avons cherché à évaluer la pénétration pulmonaire des beta-lactamines chez des patients atteints d'infection broncho-pulmonaire.

Notre étude a mis en évidence la grande variabilité de la pénétration pulmonaire des béta-lactamines, allant de 1 à 201% selon les patients. Ces variabilités s'expliquaient à la fois par des altérations pharmacocinétiques propres à chaque patient, mais également par des difficultés techniques dans la réalisation des dosages par le laboratoire.

Du fait de ces importantes variations, la pénétration pulmonaire ne peut pas être prédite à partir des concentrations sériques. La mesure des concentrations intra-alvéolaires, rapportée à la CMI cible de l'antibiotique, semble être un meilleur indicateur de cette pénétration pulmonaire. En moyenne, ce ratio était de  $1,8 \pm 1,3$ . Il était plus élevé chez les patients hospitalisés en réanimation ou en hématologie pour qui les objectifs pharmacologiques sont plus élevés du fait de la gravité des infections broncho-pulmonaires associées.

La mesure des concentrations intra-alvéolaires de l'antibiotique n'est pas réalisée en pratique courante. La difficulté principale est liée à la dilution des échantillons, nécessitant une correction des concentrations mesurées par l'urée pour chaque prélèvement. L'identification d'un facteur de dilution de l'urée applicable chez tous les patients permettrait de développer l'utilisation des concentrations intra-alvéolaires d'antibiotiques dans le STP des patients atteints d'infection broncho-pulmonaire.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Torres, A. *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur. Respir. J.* **50**, (2017).
2. Woodhead, M. *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin. Microbiol. Infect.* **17 Suppl 6**, E1-59 (2011).
3. Lim, W. S. *et al.* BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* **64 Suppl 3**, iii1-55 (2009).
4. [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France]. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206064>. (Accessed: 22nd September 2018)
5. Welte, T., Torres, A. & Nathwani, D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* **67**, 71–79 (2012).
6. Gant, V. & Parton, S. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* **6**, 226–233 (2000).
7. BPCO et insuffisance respiratoire chronique. Available at: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique. (Accessed: 18th August 2019)
8. Woodhead, M. A., Macfarlane, J. T., McCracken, J. S., Rose, D. H. & Finch, R. G. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* **1**, 671–674 (1987).
9. Guest, J. F. & Morris, A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur. Respir. J.* **10**, 1530–1534 (1997).
10. Torres, A. *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* **144**, 312–318 (1991).
11. Les 10 principales causes de mortalité. *World Health Organization* Available at: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (Accessed: 9th July 2018)
12. ERS, ELF. *Lung Health in Europe*.
13. [Economic burden of COPD: the SCOPE study]. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=fournier+SCOPE+2005>. (Accessed: 22nd September 2018)
14. Basille, D. *et al.* Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung* **195**, 201–208 (2017).
15. Chalmers, J. D. *et al.* Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* **64**, 592–597 (2009).
16. Kempf, M. *et al.* Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb. Drug Resist.* **17**, 31–36 (2011).
17. Garraffo, R. & Lavrut, T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* **14**, 264–275 (2005).

18. Roberts, J. A. & Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit. Care Med.* **37**, 840–851; quiz 859 (2009).
19. De Waele, J. J. *et al.* Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* **40**, 1340–1351 (2014).
20. Roberts, J. A., Kirkpatrick, C. M. J., Roberts, M. S., Dalley, A. J. & Lipman, J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **35**, 156–163 (2010).
21. Padoin, C. [Role of therapeutic drug monitoring in pulmonary infections]. *Rev Mal Respir* **34**, 693–705 (2017).
22. Jamal, J.-A., Abdul-Aziz, M.-H., Lipman, J. & Roberts, J. A. Defining Antibiotic Dosing in Lung Infections. *Clinical Pulmonary Medicine* **20**, 121 (2013).
23. Honeybourne, D. & Baldwin, D. R. The site concentrations of antimicrobial agents in the lung. *J. Antimicrob. Chemother.* **30**, 249–260 (1992).
24. Kiem, S. & Schentag, J. J. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 24–36 (2008).
25. Rodvold, K. A., George, J. M. & Yoo, L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* **50**, 637–664 (2011).
26. Honeybourne, D. Antibiotic penetration into lung tissues. *Thorax* **49**, 104–106 (1994).
27. Wise, R., Gillett, A. P., Cadge, B., Durham, S. R. & Baker, S. The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six beta-lactam antibiotics. *J. Infect. Dis.* **142**, 77–82 (1980).
28. Cazzola, M., Blasi, F., Terzano, C., Matera, M. G. & Marsico, S. A. Delivering Antibacterials to the Lungs. *Am J Respir Med* **1**, 261–272 (2002).
29. Baldwin, D. R., Honeybourne, D. & Wise, R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 1176–1180 (1992).
30. Dhanani, J. *et al.* Antimicrobial chemotherapy and lung microdialysis: a review. *Int. J. Antimicrob. Agents* **36**, 491–500 (2010).
31. Mouton, J. W. *et al.* Tissue concentrations: do we ever learn? *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 235–237 (2008).
32. Rennard, S. I. *et al.* Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J. Appl. Physiol.* **60**, 532–538 (1986).
33. Recommandations CA-SFM / EUCAST, mai 2019.
34. Optimisation du traitement par b $\beta$ -lactamines chez le patient de soins critiques, RFE SFAR, 2018.



# ABBREVIATIONS

---

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ATB : Antibiotique

AUC : Aire sous la Courbe

BPCO : Bronchopathie Chronique Obstructive

C<sub>LBA</sub> : Concentration dans le LBA

C<sub>max</sub> : Concentration Maximale

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : C-Reactive Protein

C<sub>SFAR</sub> : Concentration Cible de la SFAR

C<sub>SFM</sub> : Concentration Cible de la SFM

ECOFF : Epidemiological Cutoff Values

ELF : Epithelial Lining Fluid

FA : Film Alvéolaire

IMC : Indice de Masse Corporel

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LC-MSMS : Chromatographie Liquide haute performance couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem

PAC : Pneumopathie Aigue Communautaire

PCR : Polymerase Chain Reaction

PK/PD : Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

PSDP : Pénicilline de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SFM : Société Française de Microbiologie

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

V<sub>d</sub> : Volume de Distribution

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Cahier d'observation

Fiche d'identification :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Numéro d'inclusion :

Identifiant patient :



Numéro d'inclusion

1<sup>ère</sup> lettre du prénom

1<sup>ère</sup> lettre du nom

Date d'inclusion :

signature du consentement

## Variables liées au patient :

Sexe : Masculin  Féminin

Date de naissance :

Date de la fibroscopie

Poids :                      Taille :                      IMC :

Mode de vie :              Tabagisme : actif / sevré / non  
                                    Profession :  
                                    Vaccination anti pneumococcique : oui / non  
                                    Vaccination anti grippale : oui / non

Pathologies sous-jacentes : Mucoviscidose                
    Fibroses pulmonaire                
    BPCO                                        
    Cancer                                                    Préciser :  
    ABPA                                     

Immunodépression :  
    Neutropénie :                                      Chimiothérapie                                        
    Radiothérapie                                        
  
    Immunité humorale :                                      Splénectomie                                        
    Hypo / A gamma globulinémie                                        
    Myélome                                        
    Déficit en complément                                        
  
    Immunité cellulaire :                                      Hémopathie                                        
    Greffe                                        
    Infection VIH                                        
    Traitements immunosuppresseurs                                        
    Préciser :  
    Corticothérapie au long cours                                        
  
    Pathologie chronique à risques infectieux :  
    Diabète                                        
    Insuffisance rénale chronique                                        
    Ethylisme chronique                                        
    Cirrhose                                        
  
Prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens

## **Données biologiques** à l'inclusion

Leucocytes (/mm<sup>3</sup>) :

PNN (/mm<sup>3</sup>) :

Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>) :

CRP :

PCT :

Albumine (g/dL) :

Urée (mmol/L) :

Créatinémie (μmol/L) :

Calcul de la clairance selon la formule de Cockroft et Gault (ml/min) :

TP (%) :

Plaquettes (/mm<sup>3</sup>) :

## **Histoire de la maladie** :

- Antibiothérapie : DCI  
Posologie :

Modalités d'administration :

perfusion continue

perfusion intermittente

si perfusion intermittente : sur quelle durée chaque perfusion ?

nb d'administration quotidienne ?

IVSE  pompe  perfusion classique

Date de début : \_\_/\_\_/\_\_ à \_\_ h \_\_

Si perfusion intermittente : date et heure du début de la dernière perfusion : \_\_/\_\_/\_\_ à \_\_ h \_\_

Si perfusion intermittente :  toujours en cours au moment de la fibroscopie  terminée depuis \_\_ minutes au moment de la fibroscopie

Nombre de ligne d'antibiotiques :

Type d'antibiothérapies antérieures :

- Service d'hospitalisation :
- Date d'entrée en hospitalisation :
  
- Sévérité :
  - Oxygénothérapie : oui / non
  - Défaillance hémodynamique : oui / non
  - Hospitalisation en réanimation : oui / non
  
- Patients de réanimation :
  - Ventilation mécanique : oui / non
  - Remplissage : oui / non
  - Si oui : combien de litres dans les 24h :
  - Amines : oui / non

**Endoscopie bronchique :**

Date de la fibroscopie : .../.../...

Indication :

Constantes avant le LBA :

TA                  FC                  SaO2                  T°

Tolérance du patient :

Volume injecté du LBA (ml) : \_ \_ \_

Volume récupéré du LBA (ml) : \_ \_ \_

Volume envoyé en pharmacologie (ml) \_ \_ \_

Germe identifié : oui / non

Préciser :

Antibiothérapie adaptée oui / non

CMI du germe à l'antibiotique \_ \_ \_

concentration antibiotique alvéolaire : \_ \_ \_

Date et heure du dosage sérique de l'antibiothérapie : \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ à \_ \_ h \_ \_

Si perfusion intermittente :  antibiothérapie toujours en cours au moment du dosage  terminée depuis \_ \_ \_ minutes au moment du dosage

Concentration sérique antibiotique : forme libre = \_ \_ \_                  forme totale = \_ \_ \_

Taux de pénétration : \_ \_ \_

## Virologie du LBA :

Virus	Positif /Négatif
Adénovirus	
Coronavirus HKU1	
Coronavirus NL63	
Coronavirus 229E	
Coronavirus OC43	
Métagneumovirus humain	
Enterovirus/Rhinovirus	
Virus grippe A	-
grippe A/H1	
A/H1-2009	
A/H3	
Virus grippe B	
Virus parainfluenza 1	
Virus parainfluenza 2	
Virus parainfluenza 3	
Virus parainfluenza 4	
Virus respiratoire syncytial	
CMV	
EBV	-
HSV 1	
HSV2	
VZV	

### **Devenir :**

Mortalité à J28 :      oui / non

Modification de l'antibiothérapie : oui / non

Si oui par : \_\_\_\_\_

Modification de la posologie de l'antibiothérapie préalable : oui / non

Si oui :  augmentation de \_\_ %  diminution de \_\_ %

Date de fin de l'antibiothérapie dosée \_\_ / \_\_ / \_\_

Date de fin de toute antibiothérapie \_\_ / \_\_ / \_\_

Date de l'apyrexie \_\_ / \_\_ / \_\_

Date d'obtention d'une baisse de > 50% de la CRP \_\_ / \_\_ / \_\_

Date de sortie d'hospitalisation \_\_ / \_\_ / \_\_

Date d'arrêt de l'oxygénothérapie \_\_ / \_\_ / \_\_

Date d'arrêt de la ventilation mécanique \_\_ / \_\_ / \_\_

## FACTEURS PREDICTIFS DE LA PENETRATION PULMONAIRE DES ANTIBIOTIQUES : EVALUATION PAR LE DOSAGE DES ANTIBIOTIQUES DANS LE LBA (ABBA)

**Introduction** : Les infections broncho-pulmonaires sont fréquentes et associées à une morbi-mortalité importante. Leur prise en charge constitue donc un enjeu de santé publique. Un sous-dosage de l'antibiotique peut conduire à un échec thérapeutique.

**Matériel et méthodes** : Nous avons réalisé une étude prospective chez les patients présentant une infection broncho-pulmonaire traitée par bêta-lactamines et bénéficiant d'une endoscopie bronchique au sein du CHU Amiens-Picardie. L'objectif principal était d'évaluer la pénétration pulmonaire de l'antibiotique, calculée à partir de ses concentrations plasmatiques et dans le LBA, et de déterminer les facteurs l'influençant.

**Résultats** : Nous avons inclus 34 patients et analysés les résultats disponibles de 19 patients. Le taux de pénétration moyen était de  $33,1 \% \pm 46,9$  (médiane 14%) [1-201]. Le ratio  $C_{LBA} / CMI$  était inférieur à 1 pour 6 patients, compris entre 1 et 3 pour 7 patients, et supérieur à 3 pour 6 patients. Les patients présentant une pathologie pulmonaire sous-jacente et les patients hospitalisés en réanimation ou en hématologie semblaient avoir un ratio  $C_{LBA} / CMI$  plus élevé.

**Conclusion** : La pénétration pulmonaire des bêta-lactamines est très variable en fonction des patients. La mesure de la concentration intra-alvéolaire de l'antibiotique rapportée à la CMI semble être un meilleur reflet de son efficacité au cours des infections broncho-pulmonaires.

**Mots clés** : antibiotique, infections broncho-pulmonaire, LBA.

## PREDICTIVE FACTORS OF PULMONARY PENETRATION OF ANTIBIOTICS : ANTIBIOTICS DOSAGE IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (ABBA)

**Introduction** : Respiratory infections are common and associated with significant morbidity. Their care is therefore a public health issue. Under-dosing of the antibiotic may lead to treatment failure.

**Patients and methods** : We performed a prospective study in patients with respiratory infections treated with beta-lactams and receiving bronchoscopy at CHU Amiens-Picardie. The main objective was to evaluate the pulmonary penetration of antibiotic, calculated from plasma and BAL concentrations, and to determine the factors influencing it. The second objective was to correlate the pulmonary penetration to the patient's outcome : afebrile, regression of CRP, duration of hospitalization and mortality.

**Results** : We included 34 patients and analyzed the available results of 19 patients. The penetration rate was  $33.1\% \pm 46.9$  (median 14%) [1-201]. The  $C_{LBA} / MIC$  ratio was less than 1 for 6 patients, between 1 and 3 for 7 patients, and greater than 3 for 6 patients. Patients with underlying lung disease and inpatients with intensive care or hematology appeared to have a higher  $C_{LBA} / MIC$  ratio.

**Conclusions** : The pulmonary penetration of beta-lactams is very variable depending on the patients. The measurement of the intra-alveolar concentration of the antibiotic relative to the MIC seems to be a better reflection of its effectiveness during bronchopulmonary infections.

**Keywords** : antibiotics, pneumonia, bronchoalveolar lavage.