



HAL
open science

“ PK plèvre ” : évaluation de la pharmacocinétique pleurale de l’amoxicilline et de l’acide clavulanique dans la prise en charge des pleurésies infectieuses communautaires

Marion Desquiens

► **To cite this version:**

Marion Desquiens. “ PK plèvre ” : évaluation de la pharmacocinétique pleurale de l’amoxicilline et de l’acide clavulanique dans la prise en charge des pleurésies infectieuses communautaires. *Pneumologie et système respiratoire*. 2020. dumas-02992585

HAL Id: dumas-02992585

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02992585>

Submitted on 6 Nov 2020

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2020 N°95

**« PK-PLÈVRE »
ÉVALUATION DE LA PHARMACOCINÉTIQUE PLEURALE DE
L'AMOXICILLINE ET DE L'ACIDE CLAVULANIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DES PLEURÉSIES INFECTIEUSES COMMUNAUTAIRES**

**THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement
Le vendredi 11 septembre 2020

Par

Mme Marion Desquiens

Née le 18 juin 1991 à Ste Catherine les Arras (62)

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean Luc SCHMIT

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Damien BASILLE

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Pneumologie)
Chef de service de Pneumologie
Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »
Responsable du service de Soins continus respiratoires
Pôle « Anesthésie-Réanimations »

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous exprime mes sincères remerciements, pour la qualité de la formation que vous m'avez apportée ainsi que pour votre dévouement et votre gentillesse.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Maladies infectieuses et tropicales)
Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales
Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »
(D.R.I.M.E)
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mon Juge,

Madame le Professeur Claire ANDREJAK
Professeur de Universités-Praticien Hospitalier
(Pneumologie)

Claire, merci pour ton aide dans la réalisation de ce travail, ta disponibilité, ta bienveillance et ton encadrement au cours de ces années d'internat.

Travailler auprès de toi est un enseignement quotidien, et j'espère pouvoir continuer à le faire plus tard.

A mon Juge,

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS
Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
(Pharmacologie clinique)

Vous avez accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse.

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour votre aide dans sa réalisation.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Damien BASILLE
Praticien Hospitalier
(Pneumologie)

Tu m'as fait l'immense plaisir de partager ce travail avec toi.

Merci pour ta patience, ta douceur, ta transmission de connaissances, ton sens de l'humour et ton implication dans ma formation.

J'espère avoir la chance de travailler de nouveau avec toi plus tard.

A mes parents, sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

Merci pour votre soutien sans faille. Pour les révisions de fiches en P1, les petits plats de maman, le coup de pied aux fesses parfois nécessaire. Et toujours une solution trouvée à chaque problème.

Merci, mille fois merci. Et oui papa, tu avais raison « c'était un investissement sur l'avenir »

A toi, mon Amour.

Pour ton soutien, ta patience, ta douceur et ton sourire. Tu m'as soutenue dans les bons comme les mauvais moments et tu as toujours cru en moi.

Tu as supporté mes sautes d'humeur, mon éloignement à Amiens, à Paris.

A nous désormais les beaux projets, les voyages et plein d'autres choses...

Céline, ma biche, la sœur que je n'ai pas eue.

Merci pour ta bienveillance, ton soutien depuis ces nombreuses années. Nos sms très tard ou très tôt en fonction de nos insomnies, les crises de larmes et de rire, les voyages, la réassurance dont tu as toujours fait preuve à mon égard. Bientôt ton mariage de rêves, j'ai hâte ! Merci pour la relecture de mon mémoire et de cette thèse.

A ma famille et ma belle-famille.

Tata Andrée toujours discrète mais remplie d'encouragements

Parrain & Martine, Julie & Cédric, Alice merci pour vos encouragements et votre bienveillance

Dominique & Catherine, Arnaud Anthony & Audrey, merci pour les vacances au ski, les cartes dans la boîte aux lettres, les chocolats à grignoter en révisant et la chambre d'hôtes à Rouen

Sandrine & Joël je ne pouvais pas rêver trouver de meilleurs beaux-parents. Merci pour votre accueil, votre bienveillance et votre soutien.

Adriane & Julien, merci pour votre présence et vos encouragements.

A mes amis de longue date.

Ludo rien n'a changé depuis la 6^e sauf que tu ne portes plus ton vieux sweat LOTO blanc. Céline L. on ne se voit pas assez mais sache que tu es toujours près de moi, Moumou n'oublie pas une dose de gin 2 doses de soft, Marine, Benoit, Tom, Pierre... Les années ont passées mais presque rien n'a changé.

A mes amis de la fac de Lille.

Thomas, finalement on y sera arrivé par des voies détournées mais on l'a fait. J'espère avoir la chance de travailler à tes côtés plus tard.

Flavia ma copine d'intégration, de voyage au Sénégal et finalement ma collègue de pneumologie marseillaise. Reviens dans le nord tu me manques, le soleil c'est surfait !

Fantine, ma copine de conf, ma sous colleuse de D4, super gynécologue médicale et maman je suis fière de toi !!

France ma copine décalée, la plus médecin des coachs sportifs de Lille merci pour ton soutien.

Erez, mon ancien interne en réa Roubaix, merci de m'avoir encore plus donné le goût de la réanimation, merci pour tes conseils et ton soutien !

Hawa, Momo mon départ à Amiens nous a un peu éloignés mais je vous garde dans un coin de mon cœur, ma team radio lilloise.

A mes cointernes.

Cyrielle & Olivier pour ce 1^{er} semestre à Creil en réanimation au milieu des sangliers.

Olivier encore 6 mois de galère en U2 tu aurais fait un formidable pneumologue mais tu seras un formidable chirurgien.

Nysrine, Sarah merci pour ces 6 mois en U2 votre douceur et nos rires nous ont permis de passer un semestre inoubliable.

Walid, Yohan, Guillaume et Mario vous avez été mes rayons de soleil en anesthésie pendant 6 mois même si vous étiez insupportables les gars !

Pauline, merci pour ta douceur pendant ces 6 mois d'HDS/HDJ « la chimio pour les nuls » c'est bon c'est acquis.

Valentine et Rodolphe vous savez l'affection que j'ai pour vous après ce stage au B14 « un peu plus près des étoiles ».

La fine fleur de la réanimation médicale : JM, Léo, Clément, Pierre, Louis, Laura et Laura on aura bien travaillé mais aussi bien ri pendant ces 7 mois, Covid oblige ! Ma bande de débiles ! Vous me manquez terriblement. Non, je ne peux pas dire ce que vous pensez c'est censuré dans une thèse... Vous serez tous des médecins formidables, rire n'a jamais empêché de travailler correctement la preuve.

Mickaël, Lola, Mélanie, Ugo, Florence, Chloé, Marlène, Ozaire, Amale, Pauline, Nour, MAM, Julia, Marie, Louis merci pour ces bons moments, pour votre soutien.

Yohan, Alexis, Rosalie, Hélène la future élite de la réanimation médicale... Travailler avec vous a été un plaisir !

A mes chefs, desquels j'ai pu apprendre énormément et aux équipes des différents services où je suis passée.

Catherine, Brice, Mr Mariène, Romain, Estelle, Hédia en réanimation à Creil ainsi que toute l'équipe paramédicale.

Damien, Eline merci pour votre bienveillance à mon arrivée en U2. Les petites blagues de Damien, la douceur d'Eline sous la chaleur de l'été !!

Claire, j'ai tellement d'admiration pour ton travail et ta bienveillance. Travailler à tes côtés est un vrai bonheur, encore merci pour mon mémoire.

Les filles de l'équipe paramédicale, je ne peux pas toutes vous citer mais vous êtes le rayon de soleil de l'U2 ; vous formez une équipe du tonnerre merci pour tout vous allez beaucoup me manquer.

Faiza, Amélie, Vincent, Abdel, Chloé, et toute l'équipe d'anesthésie de Beauvais merci de m'avoir accueillie et considérée comme une interne d'anesthésie pendant ces 6 mois. J'ai énormément appris à vos côtés.

Jack, Romain, Cécile, Danielle merci pour les gardes en réa à Beauvais, merci à l'équipe paramédicale toujours présente et motivée.

Claire, Géraldine, Hortense finalement ces 6 mois d'onco sont passés plus vite que prévu, j'ai appris à votre contact et mon regard a changé sur l'oncologie thoracique. Mes petits privés d'HDJ et d'HDS me manquent à vrai dire. Merci à l'équipe d'UI et à Christelle pour votre aide précieuse durant ce semestre.

Youcef, Charles, Manue, Isa, Rémi, Houcine ; la compagnie créole, des fibroscopies et des EBUS à gogo, plein de gestes et un service au top ces 6 mois à vos côtés sont passés beaucoup trop vite à mon goût ! Je récupère cependant une audition correcte loin de Youcef depuis peu ! Merci à l'équipe du B14, avec le sourire toujours réactive dans les bons comme les mauvais moments. Je suis toujours heureuse de passer vous voir en garde.

Mr Maizel, Mr Slama, Bertrand, Thierry, Joël, Clément, Yoann, Ugo, Matthieu et Mathieu merci pour ces 6 mois à vos côtés en réanimation riches d'apprentissages dans une bonne ambiance. Certains auront progressé plus que de d'autres. Oui, j'ai osé Mathieu ! J'aurai appris énormément sur le plan médical, j'aurai aussi énormément appris de vos conneries !! J'espère un jour pouvoir retravailler avec vous, peut-être plus vite que prévu Ugo ?

Merci à l'équipe paramédicale, pour votre présence votre réactivité votre bonne humeur une ambiance rarement vue une réelle entraide. Vous allez beaucoup me manquer.

Isabelle, Bénédicte, PA, Julien avec qui j'ai pu travailler en « rea respi » puis en USC, merci pour vos apprentissages. Merci à l'équipe des soins pour votre accueil et votre bienveillance depuis que j'y effectue des gardes.

Mr Demoule, Julien, Elise, Martin, Pierre, les CCA et toute l'équipe de la réanimation EOLE de la Pitié Salpêtrière, merci pour ces 6 mois d'interchu riches en apprentissages.

A Nouara, ma maman d'adoption depuis mon arrivée en pneumo.

Toujours un mot d'encouragement, un rire, un café ou un chocolat pour me soutenir. Tu es une personne en or, ne laisse personne dire le contraire. Tu vas terriblement me manquer.

A Maud et Guylaine mes 2 cadres préférées.

Merci pour votre accueil et votre aide. Nos petits restos vont me manquer. J'espère que votre projet de travail en commun pourra voir le jour.

Résumé

Introduction

Il existe peu de données sur la diffusion pleurale des antibiotiques utilisés dans les pleurésies infectieuses communautaires. Nous cherchons à décrire la pharmacocinétique pleurale de l'association Amoxicilline/Acide clavulanique.

Matériels et méthodes

Les patients majeurs, hospitalisés au CHU d'Amiens en pneumologie pour une pleurésie infectieuse communautaire (compliquée ou à risque de complications) étaient inclus. Une antibiothérapie par Amoxicilline/Acide Clavulanique (2g*3/j) était administrée par voie intraveineuse.

Les concentrations pleurale et sérique de ces molécules étaient relevées au cours des 24 heures suivant la 1^{ère} injection. Les aires sous la courbe (AUC) de concentration en fonction du temps ont été estimées (méthode des trapèzes) et le ratio d'AUC pleurale/sérique a été calculé.

Résultats

Quatre patients ont été inclus entre avril 2019 et mai 2020.

Une excellente diffusion pleurale a été observée avec des valeurs élevées pour les ratios AUC pleurale/sérique : entre 91 et 147% pour l'Amoxicilline et entre 77 et 147% pour l'Acide clavulanique. A H24, les concentrations pleurales variaient entre 3,14 et 34,9 mg/L pour l'Amoxicilline et entre 0,16 et 2,94mg/L pour l'Acide clavulanique.

L'évolution était défavorable chez 3 patients, avec un recours à la chirurgie (2 épanchements cloisonnés résiduels et 1 avec une fistule bronchopleurale). Toutefois, un contrôle du sepsis était obtenu chez tous les patients

Conclusion

Nos résultats préliminaires apportent des arguments forts en faveur d'une excellente diffusion de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique dans le liquide pleural des patients présentant une infection pleurale compliquée.

Mots-clés

Pneumopathie aigüe communautaire ; pharmacocinétique ; Amoxicilline ; Acide clavulanique ; pleurésie infectieuse

Summary

Introduction

Only scarce data exist on the pleural diffusion of antibiotics commonly used for community-acquired pleural infection. Our aim was to describe the pleural pharmacokinetics of the Amoxicillin / Clavulanic Acid association

Study design

Adult patients with community-acquired pleural infections (complicated or at risk of complications), and admitted in our department of respiratory disease were included. Treatment with Amoxicillin / Clavulanic Acid was administered (2g*3/j) intravenously.

Concentrations of Amoxicillin and Clavulanic Acid in pleural fluid and serum were recorded over a 24 hour period after the first injection. The areas under the time-concentration curves over 8h (AUC) were estimated by the trapezoidal rule and the ratio of pleural to serum AUC was computed.

Results

Only 4 patients were included between April 2019 and May 2020.

An excellent diffusion of the antibiotic was observed in all 4 patients with high values of pleural to serum AUC ratios: from 91 to 147% for Amoxicillin and 77 to 147% for Clavulanic Acid. At H24, pleural concentrations ranged from 3.14 to 34.9 mg/L for Amoxicillin and 0.16 to 2.94 mg/L for Clavulanic Acid.

The course was unfavorable in 3 out of 4 patients requiring surgical management of the pleural effusion: 2 patients with a residual collected effusion and 1 with a bronchopleural fistula. However, control of sepsis was achieved in all patients.

Conclusion

Preliminary results of our study provide strong arguments in favor of an excellent diffusion of Amoxicillin and Clavulanic Acid in pleural fluid of patients with complicated pleural infection.

Key words

Community-acquired pneumonia; pharmacokinetics; Amoxicillin; Clavulanic Acid; pleural infection

Table des matières

I.	Introduction	p14
	A. De la pneumopathie à la pleurésie : épidémiologie	
	B. Physiopathologie	
	C. Documentation microbiologique	
	D. Prise en charge médicale	
	E. Connaissances actuelles	
II.	Matériel et méthodes	p24
	A. Objectifs	
	i. Objectif principal	
	ii. Objectifs secondaires	
	B. Critères d'évaluation	
	i. Principaux	
	ii. Secondaires	
	C. Schéma de l'étude	
	D. Critères d'éligibilité	
	i. Critères d'inclusion	
	ii. Critères de non inclusion	
	E. Procédure de l'étude	
	F. Recueil des données	
	i. Méthode	
	ii. Variables recueillies	
	iii. Analyse statistique	
	G. Recueil des données, considérations éthiques	
III.	Résultats	p30
	A. Patient 1, 57ans	
	B. Patient 2, 82ans	
	C. Patient 3, 63ans	
	D. Patient 5, 45ans	
	E. Tableau récapitulatif des données	

IV.	Discussion	p49
	A. Diffusion pleurale des antibiotiques	
	B. Limites	
	C. Etude ancillaire – recherche d’antigènes solubles du pneumocoque dans le liquide pleural	
V.	Conclusion	p54
VI.	Références	p55
VII.	Annexes	p60

I. Introduction

A. De la pneumopathie à la pleurésie : épidémiologie

En Europe, les pneumopathies communautaires représentent la première cause de décès par pathologies infectieuses (1). Leur incidence en Europe est de 1,5 à 1,7 / 1000 habitants. Cette incidence augmente avec le sexe masculin, avec l'âge et les comorbidités.

- La mortalité oscille entre 1 et 50% suivant la sévérité de la pneumopathie et les comorbidités du patient (2).

Un des principaux facteurs de risque de mortalité est l'âge : en effet plus de 90% des décès surviennent chez les plus de 65ans.

- Les facteurs de risque de pneumopathie aigüe communautaire retrouvés dans la littérature sont l'âge (1,3,4), les comorbidités (respiratoire, cardio-vasculaire) (1), le tabagisme, la consommation chronique d'alcool (5) et l'immunodépression (1,3,6).

On retrouve dans 20% des pneumopathies aigües communautaire une pleurésie associée (7,8), et ce pourcentage peut atteindre jusque 50% dans les infections à *Streptococcus pneumoniae* (9).

Dans 10% des pleuro-pneumopathies, cet épanchement va s'infecter et se compliquer d'une authentique infection de la cavité pleurale.

L'incidence des pleurésies infectieuses a fortement diminué depuis le début du XX^{ème} siècle dans les pays occidentaux notamment grâce aux progrès de l'antibiothérapie.

On retrouve cependant depuis le milieu des années 1990 une augmentation quasi constante de leur incidence aussi bien en Europe qu'en Amérique du nord (10–13).

La mortalité des pleuro-pneumopathies communautaires varie entre 8,7 à 12% selon les séries chez l'adulte. Il existe de nombreuses disparités notamment en fonction des comorbidités (7,8,10,11).

B. Physiopathologie

L'infection pleurale peut être secondaire à divers mécanismes : atteinte de la plèvre pariétale ou viscérale, diffusion hématogène, foyer infectieux médiastinal ou diffusion sous diaphragmatique (14–16).

Toutefois, le mécanisme le plus fréquemment retrouvé est celui d'une infection de la cavité pleurale à partir d'un foyer parenchymateux sous-pleural. Dans ce cas, il est décrit plusieurs stades allant de la pleurésie simple non compliquée para-pneumonique, qui évolue favorablement avec le traitement de la pneumopathie, à la pleurésie cloisonnée, compliquée associée à des signes de sepsis.

Il existe 3 phases dans la formation de ces pleurésies associées aux pneumopathies :

- La phase exsudative,
- La phase fibrino-purulente
- La phase tardive, organisée avec la formation de tissus cicatriciels ou pachypleurite.

L'évolution de la phase exsudative vers la phase fibrino-purulente peut être très rapide de quelques heures à quelques jours (17). L'évolution vers la pachypleurite est quant à elle plus longue : une à plusieurs semaines (18).

Certains facteurs de risque d'évolution vers une pleurésie infectieuse compliquée sont retrouvés dans la littérature : consommation d'alcool, tabagisme, état général altéré avec notamment dénutrition, consommation d'AINS et longueur du délai entre l'apparition des symptômes et la consultation (8,19–21).

C. Documentation microbiologique

Avant l'avènement de l'antibiothérapie, *Streptococcus pneumoniae* était le 1^{er} germe retrouvé dans les pleuro-pneumopathies communautaires.

Aujourd'hui, une documentation bactérienne est obtenue dans moins de 50% des cas (Tableau 1). Chez l'adulte, on retrouve des cocci à Gram positifs dans 75% des prélèvements positifs : *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques du groupe milleri (*S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. anginosus*) et *Staphylococcus aureus* sont isolés respectivement dans 30%, 20% et 5 à 10% des prélèvements positifs (7,8,22,23).

Contrairement à *S. pneumoniae* qui est fréquemment identifié à la fois dans les prélèvements respiratoires et dans les prélèvements pleuraux, les streptocoques du groupe milleri sont plus rarement retrouvés au niveau pulmonaire.

Les bacilles à Gram négatif ne sont eux que rarement isolés dans la plèvre ; environ 10% des cas avec une prédominance d'entérobactéries (essentiellement *Klebsiella pneumoniae*, plus rarement *Escherichia coli* et *Proteus sp.*). Les infections à BGN non fermentaires sont rares (<3%).

Dans plus de 15% des prélèvements positifs, des bactéries anaérobies sont isolées et sont majoritairement retrouvées chez des patients présentant un mauvais état bucco-dentaire ou après une pneumopathie d'inhalation.

Dans 10 à 15% des cas, les cultures sont poly-microbiennes associant le plus souvent anaérobies et streptocoques du groupe milleri.

Tableau 1 : Répartition de la documentation microbiologique des pleuro-pneumopathies

Polymicrobien	10-15%
Sans documentation bactérienne	>50%
Cocci à Gram positif	75%
- <i>S. pneumoniae</i>	30%
- Streptocoques du groupe milleri	20%
- <i>S. aureus</i>	5-10%
Bacilles à Gram négatif	10%
- Entérobactéries	6%
- <i>Pseudomonas sp</i>	<3%
Anaérobies	15%

Il existe de façon plus rare des pleuro-pneumopathies virales (Influenzae, Para influenzae, VRS... et plus récemment le SARS-CoV-2).Cependant elles évoluent beaucoup plus rarement vers des complications pleurales (24).

D. Prise en charge médicale

La prise en charge médicale des pleurésies infectieuses repose sur 2 axes : l'évacuation du liquide pleural et l'antibiothérapie.

i. Evacuation du liquide pleural

L'évacuation du liquide pleural est une urgence thérapeutique pour éviter l'évolution vers une forme compliquée qui peut survenir en quelques heures. « Une plèvre drainée ou vidée est une plèvre sauvée »

Toute pleurésie compliquée (empyème, cloisons, bactériologie positive) doit être évacuée voire drainée (17,25,26). La prise en charge doit être identique en cas de pleurésie à risque de complications (pH < 7,20, glycopleurie ≤ 0,32g/l, pleurésie de grande abondance (plus d'1/2 hémi-thorax)) (27).

-
- Concernant le drainage thoracique, la littérature est abondante et hétérogène sur le type de drain à utiliser, le recours à des traitements adjuvants tels que les lavages au sérum salé isotonique ou les traitements fibrinolytiques (28,29).
 - Des ponctions itératives peuvent s'envisager comme une alternative au drainage thoracique. Il n'existe pas d'étude prospective comparant la ponction au drainage (30,31).

ii. Antibiothérapie

Les recommandations nationales de prise en charge des pleurésies infectieuses présentées lors du congrès de Pneumologie en Langue Française en janvier 2018 proposent de suivre l'un des schémas suivant d'antibiothérapie probabiliste :

- Amoxicilline (2g X3, IV) en cas d'antigène soluble du *Streptococcus pneumoniae* positif sur le liquide pleural.
- ou Amoxicilline-Acide clavulanique (2g x 3, IV)
- ou Céfotaxime (2g x 3, IV) + Métronidazole (500mg x3, IV)
- +/- associé à un traitement par Clindamycine, Rifampicine ou Linézolide en cas de pneumopathie nécrosante associée.

Les recommandations françaises conseillent de débiter l'antibiothérapie dans les 4h qui suivent le diagnostic, ou dans l'heure si le quick SOFA ≥ 2 ou si choc septique.

E. Connaissances actuelles

Les recommandations actuelles sur la prise en charge des pleuro-pneumopathies communautaires ont été émises suite au travail commun entre les sociétés savantes de pneumologie, d'infectiologie, de pédiatrie et de réanimation et ont été présentées en janvier 2018.

Les posologies et les durées de traitement antibiotiques recommandées sont basées sur un consensus d'experts du fait d'un niveau de preuves faible.

En effet, la diffusion de ces antibiotiques n'a que très peu été étudiée dans la plèvre dans le cadre de pleurésies infectieuses.

Par ailleurs, outre les données issues de modèles animaux, les informations sont limitées par les méthodologies discordantes utilisées, les populations sélectionnées et l'utilisation d'antibiotiques actuellement non recommandés dans la prise en charge des pleurésies infectieuses communautaires (Tableau 2).

En dehors de quelques études avec une méthodologie limitée, majoritairement monocentriques les principales données dérivent d'essais comparant le traitement médical au traitement chirurgical sans que la distinction soit forcément faite entre les pleurésies communautaires ou nosocomiales.

Tableau 2 : Résumé de la littérature concernant la diffusion des antibiotiques dans le liquide pleural

Auteur, date	Effectif	Antibiotique utilisé	Type de dosage	Horaires des dosages	Modalité des prélèvements pleuraux	Résultats
Taryle, 1981 (32)	14 patients avec des pleurésies para pneumoniques et 2 cancers	Diverses pénicillines	Concentration totale en antibiotiques sur le sang et le liquide pleural	Pas d'horaire décrit	Pas de drainage pleural, ponction simple	Concentration pleurale inférieure à la concentration sanguine mais > à la CMI
Thys, 1988 (33)	19 patients en post opératoire de chirurgie thoracique dont 9 empyèmes	Gentamicine, nétilmicine et amikacine	Concentration totale en antibiotiques dans le sang et le liquide pleural après une seule injection	30minutes, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h dans le sang T0, 30 minutes et 1h sur la plèvre	Drain thoracique posé en per opératoire	Gentamicine et nétilmicine non retrouvées dans le liquide pleural
Shohet, 1987 (34)	15 lapins	Gentamicine	Concentration totale dans le sang et dans le liquide pleural	Pas d'horaire décrit	Plusieurs ponctions pleurales réalisées, pas de drainage	Cmax dans la plèvre inférieure à la Cmax sanguine mais élimination plus lente
Scaglione, 1990 (35)	44 patients	Ceftriaxone et cefotaxime	Dosage des formes libres et totales dans le sang ainsi que dans le liquide pleural	30minutes, 1h, 1h30, 2h, 3h, 4h et 6h	Drain thoracique	AUC du cefotaxime > AUC de la ceftriaxone
Morgenroth, 1991 (36)	5 patients avec un empyème chronique	Ciprofloxacine	Concentration totale en antibiotiques dans le sang et dans le liquide pleural	30 et 45 minutes, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h et 24h	Non connu	Bonne pénétration pleurale de la Ciprofloxacine, Cpleurale > Csérique à partir de H4 avec une Cpleurale >CMI

Yew, 1991 (37)	21 patients avec une pleurésie tuberculeuse	Ofloxacin	Concentration totale dans le sang et dans le liquide pleural	Au 3 ^e jour de traitement dosage à 2h et 4h de l'injection	Ponctions itératives	Rapport Cpleurale/Csérique = 0,82 à H2 et 0,92 à H4
Wildfeuer, 1994 (38)	7 patients avec un empyème pleural	Ampicilline et Sulbactame	Dosages répétés, avec mesure de la concentration totale en antibiotiques dans le sang et dans le liquide pleural après 1 seule injection	5 prélèvements entre 15minutes et 8h après l'injection	Non connu	Cmax et AUC pleurales sont inférieures à la Cmax et l'AUC sérique mais restent > à la CMI
Teixeira, 2000 (39)	12 lapins	Pénicilline, métronidazole, ceftriaxone, clindamycine, vancomycine et gentamycine	Dosage de la forme totale dans le sang et dans le liquide pleural	15minutes, 30minutes, 1h, 2h, 4h et 8h	Pas de drainage, multiples ponctions pleurales	Meilleure pénétration pleurale de la pénicilline comparativement aux autres antibiotiques ; AUC sérique < AUC pleurale avec cependant une concentration > à la CMI
Byl, 2003 (40)	16 patients en post opératoire d'une chirurgie thoracique avec des pleurésies infectieuses	Vancomycine, en perfusion continue ou en perfusions itératives	Dosage de la forme totale dans le sang et le liquide pleural	T0, 30minutes, 1h, 1h30, 2h, 4h, 6h, 8h et 12h	Drain thoracique posé en per opératoire	AUC similaire, avec cependant une concentration pleurale plus stable en perfusion continue

Liapakis, 2004 (41)	10 lapins, modèle murin d'empyème	Moxifloxacine ou Levofloxacine	Dosages répétés de sérum et de liquide pleural avec mesure de la concentration totale après une seule injection	1h, 4h, 6h, 12h	Drain thoracique posé lors de la création de l'empyème au bloc opératoire	Pour la Moxifloxacine, AUCpleurale / AUC sérique = 1,37 Pour la Lévofloxacine AUC pleurale / AUC sérique = 1,13
Liapakis, 2005 (42)	7 lapins, modèle murin d'empyème	Clarithromycine	Dosages répétés de la concentration totale dans le sang et le liquide pleural	1h, 5h, 7h, 12h	Drain thoracique posé lors de la création de l'empyème au bloc opératoire	AUC pleurale / AUC sérique = 1,57 Pic pleural retardé mais élimination plus lente
Stern, 2007 (43)	9 patients en post opératoire d'une chirurgie thoracique, avec empyème	Amoxicilline +/- acide clavulanique et vancomycine	Dosage de la forme totale	1 seul dosage à 72h	Drain thoracique posé en per opératoire	Concentration pleurale supérieure à la concentration plasmatique à 72h
Chatzika, 2014 (44)	12 patients avec un empyème et 12 pleurésies néoplasiques	Moxifloxacine	Dosage de la concentration totale dans le sang et dans le liquide pleural après 1 injection	1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 9h, 12h et 24h	Drainage thoracique	Pharmacocinétique similaire entre les 2 groupes mais pénétration plus lente dans le groupe empyème

CMI = concentration minimale inhibitrice ; Cmax = concentration maximale ; AUC = aire sous la courbe ; Cpleurale = concentration pleurale ; Csérique = concentration sérique

Il est probable que la concentration pleurale en antibiotiques varie selon de nombreux paramètres comme l'âge, le sexe, la surface corporelle, la fonction rénale et hépatique.

Un autre paramètre susceptible d'impacter fortement la distribution et la biodisponibilité de l'antibiotique est l'importance de l'inflammation pleurale qui est associée à une protidopleurie élevée (variation de la proportion de forme libre / forme liée aux protéines).

F. Problèmes soulevés, et hypothèse de la recherche

La littérature nous fournit donc des valeurs de concentration pleurale en antibiotiques à un temps donné, avec pour la plupart des antibiotiques une concentration pleurale inférieure à la concentration sérique.

Les données de la littérature sont limitées par l'inclusion de patients en post opératoire de chirurgie thoracique, par l'utilisation d'antibiotiques non recommandés et par le peu de données disponibles. Il n'existe qu'une seule étude utilisant l'Amoxicilline et l'Acide clavulanique, antibiotiques pourtant recommandés en 1^{ere} intention par les consensus d'experts, et il s'agit d'une étude réalisée sur des patients en post opératoire d'une chirurgie thoracique.

Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique à la dose de 2g 3fois par jour avec une administration parentérale est associée à une diffusion intrapleurale satisfaisante permettant d'obtenir une concentration pleurale en antibiotiques suffisamment supérieure à la CMI des pathogènes habituellement observés dans le cadre de cette pathologie. Il est par ailleurs probable que certains critères locaux (importance de l'inflammation pleurale, présence de cloisons, PH pleural...) et généraux (immunodépression, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique...) puissent influencer la diffusion des antibiotiques dans la plèvre.

L'objectif de notre étude est ainsi d'évaluer de manière répétée les concentrations pleurales en Amoxicilline et Acide clavulanique, afin d'obtenir des informations pertinentes sur la pharmacocinétique pleurale de l'association Amoxicilline / Acide clavulanique dans le cadre

de la prise en charge de patients présentant une pleurésie infectieuse communautaire, compliquée ou à risque de complications.

La pharmacocinétique pleurale sera corrélée à la pharmacocinétique sérique.

Cette étude s'inscrit dans l'un des axes de recherche proposé dans le cadre des recommandations de la prise en charge des pleurésies infectieuses.

II. Matériel et méthodes

A. Objectifs

iii. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la cinétique de diffusion de l'Amoxicilline / Acide clavulanique dans la plèvre lors de pleurésies infectieuses communautaires compliquées ou risque de complications, en comparant les AUC pleurale et sérique.

iv. Objectifs secondaires

- Etudier les variations de la cinétique de diffusion de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique dans la plèvre lors des pleurésies infectieuses en fonction du taux de protides et d'albumine sérique et pleural, de l'âge, du sexe, du bilan hépatique et rénal, du caractère cloisonné de l'épanchement à l'échographie pleurale, de la surface corporelle, du pH pleural et de la cytologie du liquide pleural
- Evaluer la proportion de patients ayant une concentration pleurale en antibiotiques jugée efficace à 24h de la 1ere injection
- Mesurer la concentration pleurale en antibiotiques à 72h chez les patients avec un drainage toujours productif (échec du traitement médical).

B. Critères d'évaluation

i. Principaux

Le critère de jugement principal était le dosage répété des concentrations d'Amoxicilline / Acide clavulanique sur le liquide pleural après injection IV de l'antibiotique à H0, 30minutes, H1, H2, H3, H4, H8 et H24 afin d'obtenir un rapport AUC pleurale et sérique.

ii. Secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Evaluation des AUC observées au niveau pleural pour l'Amoxicilline et l'Acide clavulanique en fonction des divers paramètres susceptibles d'impacter la diffusion pleurale (taux de protides et albumine sérique et pleural, âge, sexe, fonction hépatique et rénale, caractère cloisonné de l'épanchement pleural à l'échographie pleurale, surface corporelle, pH pleural et cytologie du liquide pleural).
- Proportion de patients présentant une concentration pleurale en Amoxicilline et Acide clavulanique à H24 quatre fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice du germe identifié.
- Concentration pleurale résiduelle en Amoxicilline et en Acide clavulanique à 72 heures de la première injection chez les patients pour lesquels le drainage est toujours productif (patients en échec)

C. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude interventionnelle prospective monocentrique non randomisée réalisée au CHU d'Amiens, dans les services de pneumologie et de soins intensifs pneumologiques.

Cette étude a débuté en avril 2019, après accord du CPP. Elle est toujours en cours actuellement

Il s'agissait d'une étude princeps, réalisée sur 20 patients.

La durée d'inclusion a été déterminée à 2ans.

La durée de participation du patient était de 72h suivant la pose du drain thoracique, avec des prélèvements sériques et pleuraux durant les 24 premières heures (+/- 72h si évolution clinique défavorable).

D. Critères d'éligibilité

i. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient d'être un patient majeur, hospitalisé au CHU Amiens Picardie (en pneumologie ou soins intensifs respiratoires) pour une pleurésie infectieuse communautaire compliquée ou à risque des complications nécessitant un drainage pleural et une antibiothérapie IV adaptée (selon les recommandations nationales pour la prise en charge des pleurésies infectieuses).

- Pleurésie compliquée : liquide macroscopiquement purulent ou cloisonné (en échographie) ou présence de germes à l'examen direct ou en culture
- Pleurésie à risque de complications : pH pleural < 7,20 ou glycopleurie < 0.32g/l ou pleurésie abondante.

ii. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient :

- Patient présentant une pleurésie non infectieuse
- Patient présentant une pleurésie nosocomiale
- Patient présentant une pleuro pneumopathie déjà traitée par Amoxicilline et Acide clavulanique depuis plus de 24h
- Patient présentant une pleurésie post-opératoire
- Patient mineur, femme enceinte, patient majeur protégé
- Patient présentant une pleurésie infectieuse nécessitant d'emblée une prise en charge en chirurgie thoracique
- Patient présentant une allergie vraie, connue aux Beta-lactamines.

- Patient ayant eu une injection d'Ioméron ou d'Iohexol dans les 24h autour de la 1ere injection d'Amoxicilline et d'Acide clavulanique (car risque d'interférence avec l'Augmentin)

A noter qu'une évolution de la technique nous a permis de surseoir à ce risque d'interférence, un amendement a été déposé dans ce sens pour retirer ce dernier critère de non inclusion.

E. Procédure de l'étude

L'antibiothérapie utilisée pour l'étude était l'Amoxicilline associée à l'Acide clavulanique, administrée à la posologie de 2g*3/jour, reconstituée dans 50cc de NaCl.

La voie d'administration était intra veineuse afin de ne pas subir l'effet du 1^{er} passage hépatique et de pouvoir monitorer de façon plus précise les pics sériques et pleuraux en antibiotiques.

La perfusion était administrée sur 30minutes.

Le traitement antibiotiques était poursuivi pour 14 jours de traitement après l'évacuation efficace de la cavité pleurale.

Les dosages d'antibiotiques répétés étaient réalisés au niveau pleural et sérique avec la mesure des concentrations libre et totale.

Le prélèvement du liquide pleural était réalisé au niveau d'un robinet 3 voies positionné sur le drain pleural.

Les dosages sériques étaient réalisés au moyen d'un cathéter périphérique spécifiquement dédié, laissé en place 24h.

F. Recueil des données

i. Méthode

Pour l'ensemble des patients inclus, la surveillance et la prise en charge étaient réalisées selon les habitudes du service : réévaluation clinique quotidienne par le médecin en charge du patient. Le rythme de la surveillance était décidé par le clinicien en charge du patient ; les rythmes d'administration du traitement et de la réalisation des examens paracliniques respectaient le protocole de l'étude.

Celui-ci avait été expliqué aux équipes médicales et paramédicales et laissé à disposition dans les services.

ii. *Variables recueillies (feuille de recueil en annexe pour visualiser l'ensemble des données collectées)*

- Nous avons d'abord recueilli les données liées au patient :
 - Sexe, statut tabagique consommation d'alcool, toxicomanie actuelle ou sevrée.
 - Les comorbidités étaient également recherchées : pulmonaires, cardiaques, endocrinologiques, rénales.
 - Enfin, nous recherchions également la présence ou non d'une connectivite, d'un ulcère gastro duodéal, d'un néoplasie solide, d'une leucémie, d'un lymphome ou d'un VIH
 - Traitements au domicile (AINS, antipyrétiques, corticoïdes per os ou inhalés)
- Nous avons ensuite réalisé un examen clinique à l'entrée et collecté les données biologiques
 - Des données biologiques étaient aussi collectées sur le liquide pleural :
 - PH
 - LDH
 - Protides
 - Albumine
 - Nombre d'éléments
 - Glucose
 - La documentation bactérienne a ensuite été collectée dans le sérum et le liquide pleural
 - Le patient bénéficiait également d'une radiographie de thorax de face et d'une échographie pleurale
 - Les prélèvements sériques et pleuraux ont été réalisés selon le protocole aux temps prédéfinis suivants : H0, 30minutes, H1, H2, H3, H4, H8 et H24. Les

concentrations pleurale et sanguine en Amoxicilline et Acide clavulanique ont donc été analysées et comparées à ces différents temps.

- L'administration ou non d'un traitement fibrinolytique était relevée ainsi que la productivité du drain à H24, H48, H72.
- L'évolution sous traitement était suivie. Elle était considérée comme favorable si la pleurésie s'amendait, avec disparition des signes cliniques et amélioration des paramètres paracliniques. A l'inverse, elle était considérée défavorable si la pleurésie persistait, voir s'aggravait avec la présence de collections, ou si les signes cliniques persistaient voire s'aggravaient. Dans ce cas une prise en charge chirurgicale était discutée.

iii. Analyse statistique

Il s'agit d'une étude pilote de pharmacocinétique. Dans ce type d'étude, un échantillon de 20 patients est l'effectif classiquement utilisé pour répondre aux objectifs.

Une analyse non compartimentale des paramètres pharmacocinétiques standard a été utilisée.

Les différents paramètres pharmacocinétiques ont été évalués pour chaque patient respectivement dans le plasma et le liquide pleural, à savoir : la concentration maximale (Cmax), le temps pour atteindre cette concentration maximale (Tmax). Les concentrations en médicaments ont été mesurées aux 8 temps spécifiés à H0, 30min, H1, H2, H3, H4, H8 et H24 de la 1ère injection IV d'Amoxicilline-Acide Clavulanique 2g. Ces résultats ont permis le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) à partir de la méthode des trapèzes ; il était également étudié le temps de demi-vie. Le rapport des AUC pleural et plasmatique permettait de mesurer le taux de diffusion de l'antibiotique correspondant au critère principal de l'étude.

L'analyse des critères de jugement secondaires sera réalisée lorsque les inclusions seront terminées (20 patients) : la différence des AUC observée en fonction des divers paramètres identifiés sera réalisée à l'aide d'un test de comparaison de moyenne adapté à la distribution de la variable AUC. Les autres analyses seront des analyses descriptives classiques. Les

variables quantitatives seront décrites à l'aide de la moyenne \pm écart type et de la médiane (minimum - maximum). Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence avec un intervalle de confiance de niveau 95 %.

L'ensemble de l'analyse statistique sera réalisé en intention de traiter avec le logiciel SAS® version 9.3. Pour l'objectif principal, le risque de première espèce sera fixé à 5%. Il en sera de même pour les objectifs secondaires.

G. Recueil des données, considérations éthiques

Les données des patients admis depuis avril 2019 dans les services de pneumologie ou de soins intensifs pneumologiques du CHU d'Amiens ont été recueillies de façon prospective.

Une information orale et écrite ont été réalisées auprès des patients éligibles au cours de leur hospitalisation.

Une lettre d'information leur a été adressée pour leur expliquer les objectifs et les modalités de l'étude.

En l'absence d'opposition les données ont été recueillies de façon prospective.

Notre étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de- France VI le 25/02/2019. Cette recherche est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous l'identifiant : NCT04350502.

Les données ont également été retranscrites sur un eCRF créé pour l'occasion.

III. Résultats

Nous avons inclus dans notre étude entre avril 2019 et mai 2020 cinq patients. Toutefois, le patient 4 a dû être exclu secondairement, du fait de sa protection par tutelle méconnue à son entrée en hospitalisation.

Devant le faible effectif nous allons présenter successivement les résultats pour chaque patient. Ces résultats sont également résumés dans le tableau 3.

A. Patient 1, 57ans

i. Epidémiologie

Il s'agissait d'un patient de 57ans, présentant un tabagisme actif évalué à 15 PA sans comorbidités ni aucun traitement à domicile. Il présentait depuis une semaine une toux productive associée à une hyperthermie et une douleur basithoracique gauche.

ii. Examen clinique

L'examen clinique d'entrée retrouvait une parfaite stabilité hémodynamique, une saturation à 95% en AA, une fréquence respiratoire normale et une apyrexie.

iii. Examens paracliniques

Les examens paracliniques ont retrouvé un syndrome inflammatoire biologique, un foyer de pleuro-pneumopathie gauche avec à l'échographie pleurale un épanchement pleural présentant une hauteur de 4 espaces intercostaux. Le liquide pleural était citrin trouble.

iv. Documentation bactérienne

Les prélèvements sanguins et pleuraux n'ont pas permis d'identifier un germe. Cependant, une prise en charge chirurgicale ayant dû être effectuée devant l'évolution défavorable de la pleurésie, un *Haemophilus aphrophilus* a été retrouvé sur les prélèvements per opératoire.

v. Pharmacocinétique sanguine et pleurale

Les concentrations d'Amoxicilline dans le liquide pleural (formes libre et totale) présentaient des profils évolutifs similaires à ceux observés dans le sérum.

Ainsi, dans le sang le pic de concentration était atteint 30 minutes après l'injection (Concentration totale maximale à 41,8mg/L) et diminuait progressivement jusqu'à la seconde injection.

L'aire sous la courbe était ainsi de 41.4h.mg/L pour la concentration sérique de la forme totale.

Dans le liquide pleural, le pic de concentration était atteint à 1h de l'injection (concentration totale maximale à 16.1mg/L).

A H24, la concentration totale dans le liquide pleural était à 3,14g/L contre 0,12g/L dans le sérum.

L'aire sous la courbe était ainsi de 44.7 h.mg/L pour la concentration pleurale de la forme totale avec un ratio d'AUC à 107% en faveur d'une excellente diffusion pleurale.

La liaison aux protéines était de l'ordre de 17% dans le sérum pour moins de 1% dans le liquide pleural.

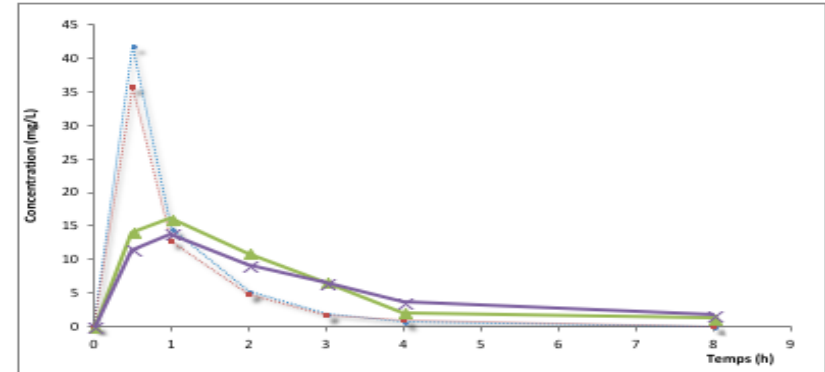
Concernant l'Acide clavulanique, le pic sérique était obtenu à 30 minutes de l'injection (concentration totale maximale à 5,21mg/L), et diminuait progressivement jusqu'à la 2^e injection. L'aire sous la courbe était ainsi de 6.4mg/L pour la concentration pleurale de la forme totale avec un ratio d'AUC à 127% en faveur d'une bonne diffusion pleurale.

La liaison aux protéines était de 42% dans le sérum et de 43% dans la plèvre, avec des courbes de pharmacocinétique présentant une évolution similaire entre les formes totale et libre de l'Acide clavulanique.

AMOXICILLINE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	41,8	35,6	14,1	11,5
1	14,7	12,6	16,1	13,9
2	5,2	4,81	11	9,19
3	2,03	1,68	6,7	6,62
4	0,8	0,925	2,16	3,66
8	0,16	0	1,27	1,77
24	0,12	0	3,14	NC
Dose (mg)	2000	2000	NA	NA
Ke (1/h)	0,4779	0,8887	0,3713	0,2909
t1/2 (h)	1,4504	0,7800	1,8666	2,3827
Tmax (h)	0,5000	0,5000	1,0000	1,0000
Cmax (mg/L)	41,8000	35,6000	16,1000	13,9000
AUC 0-8 (h.mg/L)	41,4750	34,2025	44,7650	44,6750
AUC 0-inf (h.mg/L)	41,8098	35,2434	48,1851	50,7593
Vz/F_obs (L)	100,0945	63,8563	NA	NA
Cl/F_obs (L/h)	47,8357	56,7483	NA	NA
Css mediane (mg/L)	5,2262	4,4054	6,0231	6,3449

Pénétration pleural/serum (%)	107,9324895	130,6191068		
Liaison aux protéines (%)	17,53465943		0,201049927	



ACIDE CLAVULANIQUE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	5,21	3,49	3,28	1,49
1	2,82	1,5	2,9	1,68
2	1,13	0,486	1,71	0,997
3	0,484	0,23	1,26	0,53
4	0,184	0,157	0,477	0,348
8	0	0	0,114	0,108
24	0	0	0	0,16
Dose (mg)	400	400	NA	NA
Ke (1/h)	0,9037	0,5650	0,4634	0,3108
t1/2 (h)	0,7670	1,2268	1,4958	2,2300
Tmax (h)	0,5000	0,5000	0,5000	1,0000
Cmax (mg/L)	5,2100	3,4900	3,2800	1,6800
AUC 0-8 (h.mg/L)	6,4260	3,6645	8,2055	4,6180
AUC 0-inf (h.mg/L)	6,6296	3,9424	8,4515	4,9655
Vz/F_obs (L)	66,7680	179,5836	NA	NA
Cl/F_obs (L/h)	60,3353	101,4614	NA	NA
Css mediane (mg/L)	0,8287	0,4928	1,0564	0,6207

Pénétration pleural/serum (%)	127,692188	126,0199209		
Liaison aux protéines (%)	42,97385621		43,72067516	

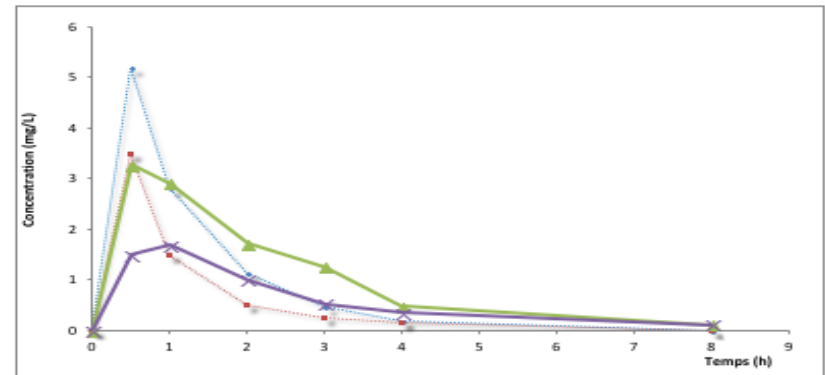


Figure 1 : Profils de pharmacocinétique sanguine et pleurale de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique chez le patient 1.

vi. Traitement et prise en charge

Le sepsis était contrôlé, et le drain n'était plus productif à H48. Toutefois, l'évolution sous traitement médical était jugée défavorable avec un scanner thoracique sans injection qui retrouvait un épanchement pleural gauche de faible abondance, avec une atelectasie sub-totale du lobe inférieur gauche ainsi qu'un épanchement enkysté de 64x44mm dans la scissure associé à une atelectasie partielle du lobe supérieur gauche.

Dans ce contexte, une prise en charge chirurgicale avait été décidée par débridement et lavage par vidéo thoroscopie gauche.

B. Patient 2, 82ans

i. Epidémiologie

Il s'agissait d'un patient de 82ans, présentant un tabagisme sévère évalué à 50 PA, consommant 20 grammes d'alcool par jour. Il présentait un antécédent d'infarctus du myocarde, et son traitement à domicile ne comprenait pas d'antipyrétique, d'AINS ni de corticoïdes. Il présentait depuis 5 jours une douleur thoracique droite, une toux, une dyspnée et une hyperthermie.

ii. Examen clinique

L'examen clinique d'entrée retrouvait une parfaite stabilité hémodynamique, un fébricule à 37,8°, une fréquence respiratoire normale et une désaturation en AA motivant la mise sous 3L d'oxygène pour obtenir 92% de saturation.

iii. Examens paracliniques

Les examens paracliniques ont retrouvé un syndrome inflammatoire biologique, un foyer de pleuro-pneumopathie droit avec à l'échographie pleurale un épanchement pleural droit cloisonné, anéchogène.

iv. Documentation bactérienne

Les prélèvements sanguins, et pleuraux n'ont pas permis d'obtenir une identification bactérienne.

v. Pharmacocinétique sanguine et pleurale

Les concentrations d'Amoxicilline dans le liquide pleural (formes libre et totale) présentaient un profil évolutif différent de celui observé dans le sérum.

Ainsi, dans le sang le pic de concentration était atteint 30 minutes après l'injection (Concentration totale maximale à 49mg/L) et diminuait progressivement jusqu'à la seconde injection. L'aire sous la courbe était ainsi de 108 h.mg/L pour la concentration sérique de la forme totale.

A l'inverse, dans le liquide pleural, une augmentation progressive des concentrations libres et totales était observée et se poursuivait après la seconde injection pour atteindre un pic à H24 (concentration maximale à 34,9mg/l pour la forme totale). L'aire sous la courbe était ainsi de 136 h.mg/L pour la concentration pleurale de la forme totale avec un ratio d'AUC à 126% en faveur d'une excellente diffusion pleurale.

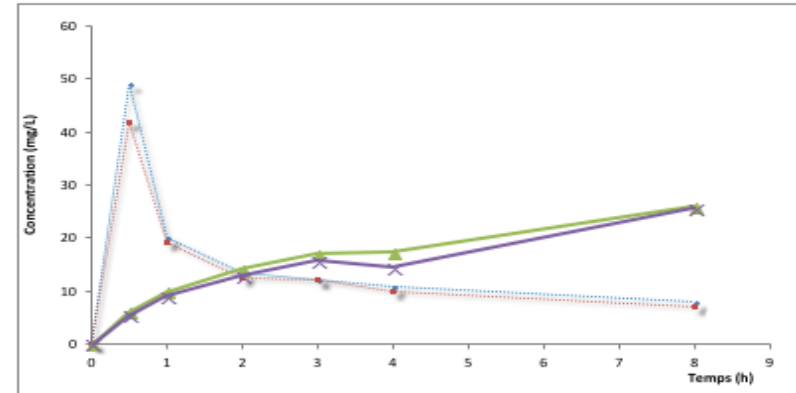
La liaison aux protéines était de l'ordre de 8% dans le sérum comme dans le liquide pleural avec de ce fait des courbes de pharmacocinétique presque superposables entre forme totale et forme libre de l'Amoxicilline.

Concernant l'Acide clavulanique, les concentrations pleurales et sériques suivaient des profils évolutifs similaires à ceux observés pour l'Amoxicilline :

- pic précoce au niveau sérique puis décroissance jusqu'à la seconde injection sans réel effet d'accumulation à H24.
- Augmentation progressive des concentrations au niveau pleural avec un effet d'accumulation à H24.
- Au niveau pleural, l'aire sous la courbe était supérieure à celle observée au niveau sérique avec un ratio d'AUC à 139% pour la forme totale.
- Faible liaison aux protéines au niveau sérique, liaison qui semble cependant légèrement supérieure au niveau pleural (11%).

AMOXICILLINE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	49	41,8	6,08	5,4
1	20,2	19,1	9,88	9,06
2	13,5	12,6	14,1	12,9
3	12,3	12,1	17	15,8
4	10,8	10	17,3	14,5
8	8,05	7,23	26	25,7
24	14,9	13,3	34,9	31,5
Dose (mg)	2000	2000	NA	NA
Ke (1/h)	0,1149	0,1231	NA	NA
t1/2 (h)	6,0308	5,6320	NA	NA
Tmax (h)	0,5000	0,5000	8,0000	8,0000
Cmax (mg/L)	49,0000	41,8000	26,0000	25,7000
AUC 0-8 (h.mg/L)	108,5500	99,3850	136,8000	125,8450
AUC 0-inf (h.mg/L)	178,5904	158,1305	NA	NA
Vz/F_obs (L)	97,4372	102,7662	NA	NA
Cl/F_obs (L/h)	11,1988	12,6478	NA	NA
Css mediane (mg/L)	25,3874	21,9203	NA	NA
Pénétration pleural/serum (%)	126,0248733	126,623736		
Liaison aux protéines (%)	8,443113772		8,008040936	



ACIDE CLAVULANIQUE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	3,09	2,86	0,639	0,565
1	1,53	1,76	1,09	0,952
2	1,1	1,16	1,47	1,18
3	0,98	0,76	1,61	1,16
4	0,812	0,75	1,58	1,48
8	0,8	0,75	1,77	1,69
24	0,94	0,96	2,48	2,48
Dose (mg)	400	400	NA	NA
Ke (1/h)	0,0792	0,1001	NA	NA
t1/2 (h)	8,7573	6,9232	NA	NA
Tmax (h)	0,5000	0,5000	8,0000	8,0000
Cmax (mg/L)	3,0900	2,8600	1,7700	1,6900
AUC 0-8 (h.mg/L)	8,4025	8,0450	11,7070	10,4165
AUC 0-inf (h.mg/L)	18,5098	15,5360	NA	NA
Vz/F_obs (L)	273,0254	257,1580	NA	NA
Cl/F_obs (L/h)	21,6102	25,7466	NA	NA
Css mediane (mg/L)	2,3137	1,9420	NA	NA
Pénétration pleural/serum (%)	139,3275811	129,4779366		
Liaison aux protéines (%)	4,254686105		11,02331938	

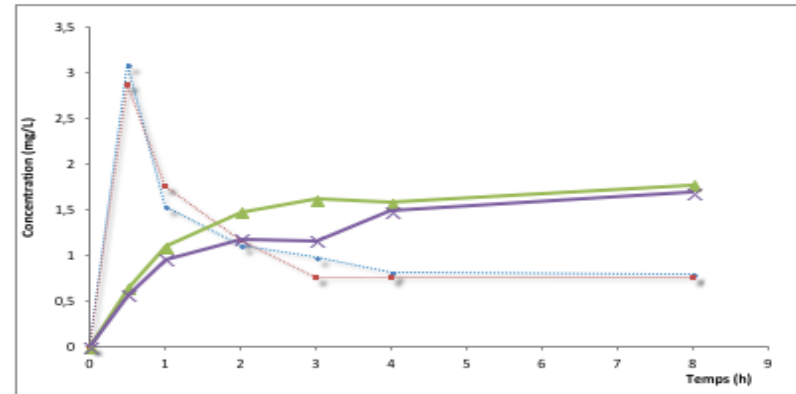


Figure 2 : Profils de pharmacocinétique sanguine et pleurale de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique chez le patient 2

vi. Traitement et prise en charge

Malgré un contrôle du sepsis et l'absence de productivité du drain à 72h de la pose, avec 3500cc de liquide évacué le scanner thoracique de contrôle retrouvait la persistance d'un épanchement pleural cloisonné associé à une atélectasie du lobe inférieur droit et du lobe moyen.

Une prise en charge chirurgicale par vidéothoroscopie droite avait donc été proposée pour évacuation de l'épanchement pleural droit et débridement associés à des biopsies pleurales.

C. Patient 3, 63ans

i. Epidémiologie

Il s'agissait d'un patient de 63ans, présentant un tabagisme sévère évalué à 60 PA, consommant entre 10 et 20 grammes d'alcool par jour.

Il présentait comme comorbidités un diabète de type 2 non compliqué, et un adénocarcinome pulmonaire en cours de traitement par chimiothérapie.

Son traitement à domicile ne comportait pas d'antipyrétique, d'AINS ni de corticoïdes.

Il présentait une majoration de sa dyspnée depuis quelques jours, associée à des quintes de toux.

ii. Examen clinique

L'examen clinique d'entrée retrouvait une parfaite stabilité hémodynamique, une saturation à 97% en AA, une fréquence respiratoire normale et une apyrexie.

iii. Examens paracliniques

Les examens paracliniques trouvaient une CRP augmentée sans hyperleucocytose, avec une PCT normale par ailleurs.

La radiographie de thorax retrouvait une pleuro-pneumopathie gauche. L'échographie pleurale retrouvait un épanchement pleural gauche, anéchogène. Le liquide pleural était lactescent, verdâtre.

iv. Documentation bactérienne

La culture du liquide pleural a permis d'identifier un *Streptococcus constellatus*. L'antibiogramme rendu retrouvait une sensibilité à l'Amoxicilline sans CMI rendue.

Les prélèvements sanguins à visée bactériologique sont eux revenus négatifs.

v. Pharmacocinétique sanguine et pleurale

Les courbes de pharmacocinétique sanguine et pleurale de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique apparaissaient quasiment superposables avec un pic observé une heure après l'injection puis une décroissance progressive.

La concentration en Amoxicilline (forme totale) à H1 était de 52,6mg/L dans le sérum et de 53,7mg/L dans le liquide pleural.

A H24, on retrouvait un effet d'accumulation nettement plus marqué dans le liquide pleural (concentration à 33,3 mg/L pour la forme totale) que dans le sérum concentration à 12,6mg/L pour la forme totale).

Le ratio des aires sous la courbe était de 106% en faveur d'une très bonne pénétration pleurale de l'antibiotique.

La liaison aux protéines était de 7,6% dans le sérum et seulement de 2,8% dans le liquide pleural.

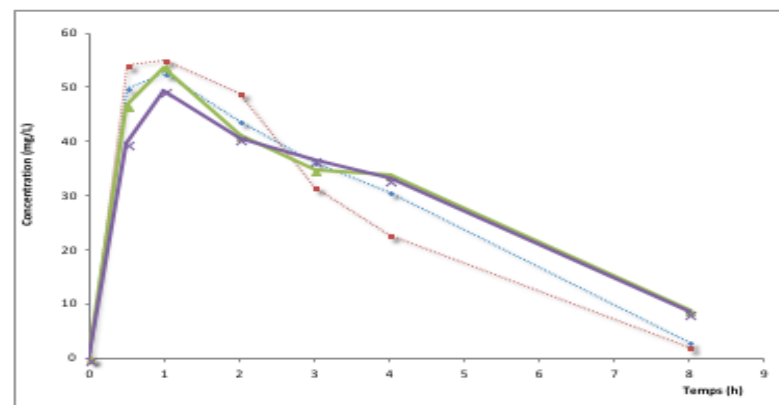
Le profil évolutif était similaire pour l'Acide clavulanique avec un pic de concentration obtenu entre 30 minutes et 1 heures après l'injection dans la plèvre comme dans le sérum.

A H1, la concentration sérique était à 5,19mg/L et la concentration pleurale à 9,8mg/L (forme totale). A H24, la concentration sérique en Acide Clavulanique était de 4,01mg/L alors que dans la plèvre elle était de 2,94mg/L.

Le ratio des aires sous la courbe pour l'Acide clavulanique pleural/sérique était de 147% en faveur d'une bonne pénétration pleurale.

AMOXICILLINE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	49,9	54,1	46,6	39,7
1	52,6	55	53,7	49,4
2	43,8	48,9	41	40,6
3	36,1	31,6	34,6	36,7
4	30,7	22,7	33,7	33,2
8	2,97	2,07	8,84	8,52
24	12,6	8,26	33,3	27,8
Dose (mg)	2000	2000	NA	NA
Ke (1/h)	0,4227	0,4885	0,2544	0,2534
t1/2 (h)	1,6398	1,4189	2,7244	2,7352
Tmax (h)	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Cmax (mg/L)	52,6000	55,0000	53,7000	49,4000
AUC 0-8 (hmg/L)	226,9900	209,6900	241,1050	234,2400
AUC 0-inf (hmg/L)	234,0162	213,9274	275,8508	267,8598492
Vz/F_obs (L)	20,2186	19,1378	NA	NA
Cl/F_obs (L/h)	8,5464	9,3490	NA	NA
Css mediane (mg/L)	29,2520	26,7409	34,4814	33,4825
Pénétration pleural/serum (%)	106,2183356	111,7077591		
Liaison aux protéines (%)	7,621481123		2,84730719	



ACIDE CLAVULANIQUE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	7,32	5,55	7,3	5,87
1	5,19	5,79	9,8	6,98
2	4,35	5,39	6,6	5,38
3	3,82	3,76	4,59	4,03
4	1,96	1,44	3,28	3,66
8	0,325	0,271	0,462	0,413
24	4,01	3,85	2,94	3,13
Dose (mg)	400	400	NA	NA
Ke (1/h)	0,4149	0,4676	0,4380	0,4093
t1/2 (h)	1,6708	1,4823	1,5824	1,6934
Tmax (h)	0,5000	1,0000	1,0000	1,0000
Cmax (mg/L)	7,3200	5,7900	9,8000	6,9800
AUC 0-8 (hmg/L)	21,2725	20,4095	31,3140	27,5560
AUC 0-inf (hmg/L)	22,0559	20,9890	32,3687	28,5649641
Vz/F_obs (L)	43,7148	40,7535	NA	NA
Cl/F_obs (L/h)	18,1357	19,0576	NA	NA
Css mediane (mg/L)	2,7570	2,6236	6,8426	7,8806
Pénétration pleural/serum (%)	147,2041368	135,0155565		
Liaison aux protéines (%)	4,05688095		12,00102191	

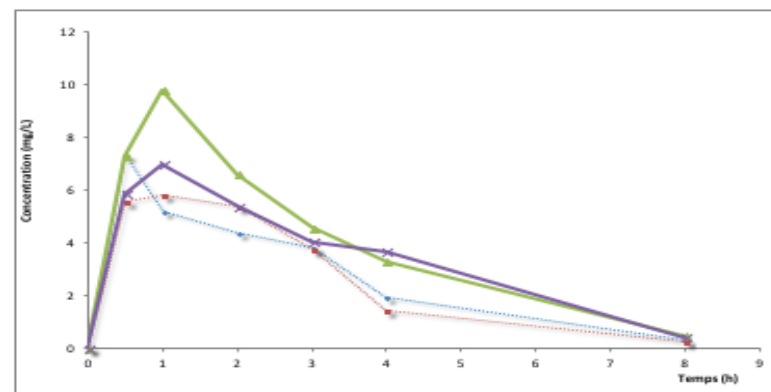


Figure 3 : Profils de pharmacocinétique sanguine et pleurale de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique chez le patient 3

vi. Traitement et prise en charge

Malgré un contrôle du sepsis, et l'arrêt de la productivité du drain à 400cc, il avait été initié des lavages pleuraux au sérum physiologique via le drain dans ce contexte d'épanchement pleural cloisonné.

Suite à l'apparition d'un bullage une fistule broncho pleurale a été suspectée, secondairement confirmée par un test au bleu de méthylène. Une prise en charge chirurgicale a alors été proposée avec la réalisation d'une thoracostomie gauche, pour traitement de la pleurésie et de la fistule broncho-pleurale.

D. Patient 5, 45ans

i. Epidémiologie

Il s'agissait d'un patient de 45ans, sans antécédents.

On retrouvait la consommation récente d'antipyrétique mais pas de consommation d'AINS ou de corticoïdes. Il présentait depuis 8 jours une toux fébrile, et depuis la veille une douleur thoracique.

ii. Examen clinique

L'examen clinique d'entrée retrouvait une parfaite stabilité hémodynamique, une hyperthermie à 39°, une fréquence respiratoire normale et une désaturation en AA motivant la mise sous 5L d'oxygène pour obtenir 95% de saturation.

iii. Examens paracliniques

Les examens biologiques retrouvaient un syndrome inflammatoire biologique, la radiographie de thorax une pleuro pneumopathie gauche avec un épanchement de grande abondance.

L'échographie pleurale retrouvait une pleurésie gauche, anéchogène libre avec une hauteur estimée à 8 espaces inter costaux. Le liquide pleural était citrin trouble.

iv. Documentation bactérienne

Les prélèvements sanguins, et pleuraux n'ont pas permis d'obtenir une identification bactérienne.

v. Pharmacocinétique pleurale et sanguine

Les concentrations d'Amoxicilline dans le liquide pleural (formes libre et totale) présentaient un profil évolutif différent de celui observé dans le sérum.

Ainsi, dans le sang le pic de concentration était atteint 1h après l'injection (Concentration totale maximale à 39,5mg/L) et diminuait progressivement jusqu'à la seconde injection.

A noter cependant une concentration à H24 anormalement élevée à 302mg/L, qui peut être expliquée par une probable contamination du prélèvement par l'antibiothérapie posée de façon concomitante au prélèvement, à côté du cathéter obturé destiné au prélèvement.

L'aire sous la courbe était ainsi de 106 h.mg/L pour la concentration sérique de la forme totale.

Dans le liquide pleural, le pic de concentration était atteint à 4h de l'injection (concentration totale maximale à 16,6mg/L).

L'aire sous la courbe était ainsi de 97 h.mg/L pour la concentration pleurale de la forme totale avec un ratio d'AUC à 91% en faveur d'une bonne diffusion pleurale.

A H24, la concentration pleurale résiduelle de la forme totale d'Amoxicilline était de 8,25mg/L.

La liaison aux protéines était de l'ordre de 25% dans le sérum pour 19% dans le liquide pleural avec de ce fait des courbes de pharmacocinétique presque superposables entre forme totale et forme libre de l'Amoxicilline.

Concernant l'Acide clavulanique, le pic sérique était obtenu à 30minutes de l'injection (concentration totale maximale à 5,52mg/L), et diminuait progressivement jusqu'à la 2^e injection.

A noter cependant, comme pour l'Amoxicilline, une concentration à H24 anormalement élevée à 39,5mg/L, et ceci pour les mêmes raisons.

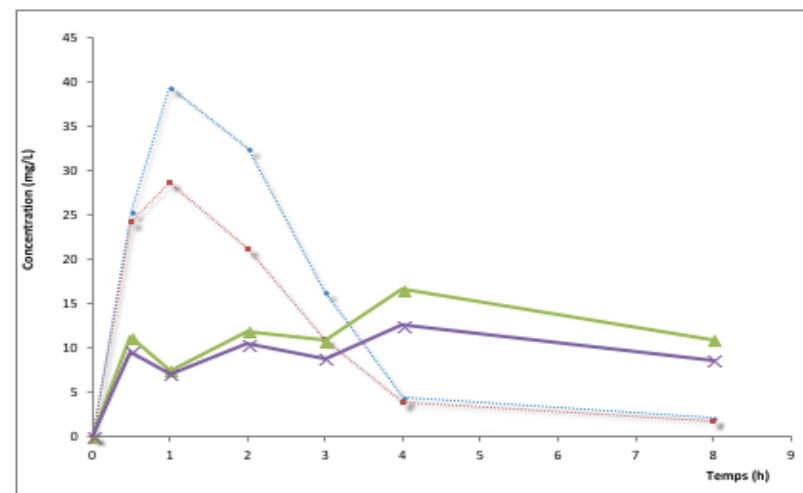
L'aire sous la courbe était ainsi de 10,3mg/L pour la concentration pleurale de la forme totale avec un ratio d'AUC à 77% en faveur d'une bonne diffusion pleurale.

A H24, la concentration pleurale résiduelle de la forme totale d'Acide clavulanique était de 0,86 mg/L.

La liaison aux protéines était de 56% dans le sérum et de 54% dans la plèvre, avec des courbes de pharmacocinétique superposables entre la forme totale et libre de l'Acide clavulanique.

AMOXICILLINE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	25,5	24,3	11,3	9,67
1	39,5	28,7	7,47	7,1
2	32,6	21,3	11,9	10,5
3	16,4	11,1	10,9	8,89
4	4,5	3,84	16,6	12,6
8	2,1	1,88	11	8,67
24	302	217	8,25	5,61
72	18,3	14,4	5,06	4,14
Dose (mg)	2000	2000	NA	NA
Ke (1/h)	0,4433	0,4024	NA	NA
t1/2 (h)	1,5635	1,7225	NA	NA
Tmax (h)	1,0000	1,0000	4,0000	4,0000
Cmax (mg/L)	39,5000	28,7000	16,6000	12,6000
AUC 0-8 (h.mg/L)	106,8250	79,4350	97,5525	78,3900
AUC 0-inf (h.mg/L)	111,5618	84,1069	NA	NA
Vz_obs (L)	40,4370	59,0928	NA	NA
Cl_obs (L/h)	17,9273	23,7793	NA	NA
Css mediane (mg/L)	13,9452	10,5134	NA	NA
Pénétration pleural/serum (%)	91,31991575	98,68445899		
Liaison aux protéines (%)	25,64006553		19,64326901	



ACIDE CLAVULANIQUE

Temps (h)	C serum total (mg/L)	C serum libre (mg/L)	C liq pleural total (mg/L)	C liq pleural libre (mg/L)
0	0	0	0	0
0,5	5,52	2,29	1,69	0,818
1	3,1	1,38	0,772	0,304
2	2,62	1,13	1,23	0,549
3	1,14	0,482	1,38	0,622
4	0,45	0,21	0,875	0,409
8	0,21	0,11	0,902	0,407
24	39,5	2,01	0,858	0,385
72	1,3	0,51	0,582	0,258
Dose (mg)	400	400	NA	NA
Ke (1/h)	0,4362	0,4076	0,0589	0,0581
t1/2 (h)	1,5891	1,7006	11,7720	11,9382
Tmax (h)	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000
Cmax (mg/L)	5,5200	2,2900	1,6900	0,8180
AUC 0-8 (h.mg/L)	10,3900	4,5370	8,0255	3,6445
AUC 0-inf (h.mg/L)	10,8714	4,8069	23,3445	10,65430957
Vz_obs (L)	421,7617	1020,7870	NA	NA
Cl_obs (L/h)	183,9682	416,0708	NA	NA
Css mediane (mg/L)	1,3589	0,6009	2,9181	1,3318
Pénétration pleural/serum (%)	77,2425409	80,32841084		
Liaison aux protéines (%)	56,33301251		54,58849916	

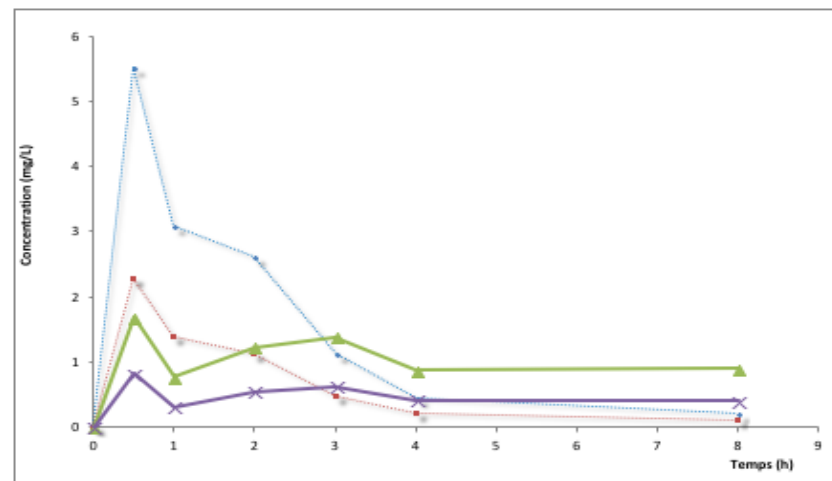


Figure 4 : Profils de pharmacocinétique sanguine et pleurale de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique chez le patient 5

vi. Traitement et prise en charge

Le contrôle du sepsis était favorable.

Le drainage thoracique avait permis d'évacuer 2650ml de liquide pleural, avec un drain devenant peu productif à 48h de la pose.

L'évolution clinique et paraclinique était favorable, avec ablation du drain et retour au domicile du patient.

E. Tableaux récapitulatifs des données

Tableau 3 : Données cliniques, paracliniques et évolution

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 5
Epidémiologie				
- Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
- Age (années)	57	82	63	45
- Tabac (PA)	Actif 15	Sevré 50	Sevré 60	Néant
- Alcool (g/jour)	Néant	20	10-20	Néant
- Toxicomanie	Néant	Néant	Néant	Néant
Comorbidités	Aucune	IDM	DT2 CBNPC	Aucune
Traitement au domicile (antipyrétique, AINS ou corticoïdes)	Aucun	Aucun	Aucun	Paracétamol
Examen clinique				
- Poids (kg)	80	80,5	72	99,5
- Taille (cm)	177	179	170	185
- IMC (kg/m ²)	25,5	26,5	24,9	29
- PAS/PAS (mmHg)	142/92	148/66	145/75	145/106
- Saturation (%)	95 AA	92 sous 3L	97 en AA	95 sous 5L
- Température (°)	37,3	37,8	35,7	39

Paraclinique				
Biologie sanguine				
○ CRP (mg/L)	182	343	146,6	80
○ PCT (mg/L)	3,72	0,18	0,09	NC
○ Leucocytes (G/L)	21,3	9	5,2	9
Radiographie pulmonaire	Pleuro pneumopathie gauche	Pleuro pneumopathie droite	Pleuro-pneumopathie gauche	Pleuro - pneumopathie gauche
Echographie pleurale	Pleurésie gauche, cloisonnée Hauteur 4 EIC	Pleurésie droite, anéchogène cloisonnée	Pleurésie gauche, anéchogène	Pleurésie gauche, libre anéchogène Hauteur 8 EIC
Evolution et prise en charge				
Productivité drain (ml)	NC	3400 à H48	400 à H24	2650 à H24
Evolution	<u>Défavorable</u> Persistance épanchement enkysté	<u>Défavorable</u> Persistance cloisons et atelectasie LID et LM	<u>Défavorable</u> Fistule broncho pleurale gauche	<u>Favorable</u>

Chirurgie	Débridement et lavage par vidéo thoroscopie gauche	Débridement, lavage et biopsies pleurales par vidéothoroscopie droite	Thoracotomie gauche	Non
-----------	--	---	---------------------	-----

AINS anti inflammatoires non stéroïdiens ; DT2 diabète de type 2 ; CBNPC Carcinome bronchique non à petites cellules ; IDM infarctus du myocarde ; NC non connu ; EIC espaces inter costaux ; LID lobe inférieur droit ; LM lobe moyen

Tableau 4 : Biochimie et bactériologie du liquide pleural

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 5
Biologie du liquide pleural				
○ PH	NC	7,34	6	9
○ Protides (g/L)	47	33	12	58
○ Albumine (g/L)	25,6	16,4	<3,2	27,7
○ LDH (UI/L)	1424	825	1664	355
○ Glucose (g/L)	NC	6,4	NC	5,9
Cellularité du liquide pleural	Eléments 5400/mm ³ dont 83% de PNN et 17% de cellules mononuclées	Eléments NC numération impossible	Leucocytes > 100000/mm ³ PNN 100% 0 % de cellules mononuclées	Eléments NC dont 100% de cellules mononuclées
Liquide pleural	Citrin trouble	NC	Purulent	Citrin trouble
Prélèvements bactériologiques				
Prélèvements	Positifs : biopsie chirurgicale <i>Haemophilus aphrophilus</i>	Négatifs Aucun	Positifs, culture du liquide pleural <i>Streptococcus constellatus</i>	Négatifs Aucun
Germes retrouvés et CMI	CMI Amoxicilline 0,500mg/L		Peni S CMI Amoxicilline non réalisée	

NC non connu ; CMI concentration minimale inhibitrice

IV. Discussion

A. Diffusion pleurale des antibiotiques

La comparaison des AUC pleurales et sériques en Amoxicilline et de l'Acide clavulanique, nous a permis d'étudier la cinétique de diffusion de ces deux molécules dans le cadre des pleurésies infectieuses communautaires compliquées ou à risque de complications.

Il s'agissait à notre connaissance de la première étude cherchant à évaluer cette antibiothérapie dans le cadre de pleurésies communautaires infectieuses (Tableau 2)

Les résultats préliminaires, portant sur les quatre premiers patients inclus dans cette étude, montraient d'importantes variations dans les profils pharmacocinétiques avec néanmoins une excellente diffusion pleurale de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique.

Nous avons en effet obtenu des ratios d'AUC tout à fait satisfaisants :

- 107% pour l'Amoxicilline et 127% pour l'Acide clavulanique pour le patient 1
- 126% pour l'Amoxicilline et 138% pour l'Acide clavulanique pour le patient 2
- 106% pour l'Amoxicilline et 147% pour l'Acide clavulanique pour le patient 3
- 91% pour l'Amoxicilline et 77% pour l'Acide clavulanique pour le patient 5

Nos données sont concordantes avec celles de la littérature, notamment Stern qui retrouvait une concentration pleurale en Amoxicilline et Acide Clavulanique supérieure à la concentration sérique à 72h ce qui prouvait la bonne diffusion de l'antibiotique dans la plèvre (43).

Liapakis retrouvait pour la Clarithromycine, un ratio d'AUC pleurale / sérique à 157% et un pic pleural retardé : ces résultats sont comparables à nos données avec toutefois une diffusion pleurale qui semble plus rapide pour l'Amoxicilline et l'Acide clavulanique puisque la concentration pleurale atteint le niveau de la concentration plasmatique entre 1 et 3 heures après la première injection, contre 8h pour la Clarithromycine (42).

L'Amoxicilline présentait dans notre étude un faible niveau de liaison aux protéines au niveau pleural, entre 0,2 et 20%. Cette faible liaison aux protéines permet ainsi d'obtenir au niveau pleural des concentrations importantes de la forme libre qui est considérée comme la forme active. En 1990, Scaglione soulignait également l'impact du niveau de fixation protéique sur la diffusion pleurale du Cefotaxime et de la Ceftriaxone : le Cefotaxime, avec un niveau de

fixation protéique de l'ordre de 10%, présentait ainsi une meilleure diffusion pleurale comparativement à la Ceftriaxone (fixation protéique de l'ordre de 60%) (35).

Les différences de liaison protéique des antibiotiques que nous avons observées dans nos données (Amoxicilline : 7 à 25% au niveau sérique et 0,2 à 20% au niveau pleural ; Acide clavulanique : 4 à 56% au niveau sérique et 11 à 56% au niveau pleural) pourraient être imputées à l'état nutritionnel du patient, à l'importance de la protidopleurie, ou au taux d'albumine pleural. Nos résultats préliminaires ne nous permettent toutefois pas de répondre avec certitude à cette question.

A souligner une protidopleurie anormalement effondrée à 12g/L chez le patient 3, associée à une albumine pleurale inférieure à 3g/L. L'albuminémie sanguine était certes basse à 26g/L, mais ceci ne suffit pas à expliquer ces résultats. Cette protidopleurie basse est discordante avec l'aspect macroscopique du liquide pleural (franchement purulent) et avec le reste des analyses (pH pleural à 6, > 100 000 leucocytes/mm³ dont 100% de PNN, et présence de *S. constellatus*).

De façon cohérente avec la littérature où dans 50% des cas il n'y a pas d'identification bactérienne aux pleuro-pneumopathies (Tableau1), sur nos 4 patients seuls 2 présentaient une pleuro-pneumopathie documentée.

- Un *H. aphrophilus* a été retrouvé chez le patient 1, avec une CMI à l'Amoxicilline calculée à 0,500mg/L pour une concentration pleurale totale en Amoxicilline à 3,14mg/L à H24.
- Un *S. constellatus* a été retrouvé chez le patient 3, avec un antibiogramme rendu sensible pour l'Amoxicilline mais malheureusement pas de CMI réalisée. La concentration pleurale totale en Amoxicilline à H24 était mesurée à 33,3mg/L. Selon l'EUCAST et la Société Française de Microbiologie (SFM), un streptocoque est rendu sensible pour l'Amoxicilline pour une CMI entre 0,03 et 0,125mg/L.

Ainsi, même si nous avons observé de grandes variabilités dans les dosages chez nos 4 patients, nous avons pour tous des concentrations pleurale et sérique en antibiotiques satisfaisantes. Ces concentrations sont bien supérieures aux CMI des germes les plus fréquemment retrouvés dans les pleuro-pneumopathies communautaires (Tableau 1). Ces résultats préliminaires suggèrent par ailleurs que le caractère cloisonné de l'épanchement ne modifie pas de manière majeure la diffusion pleurale de l'antibiotique, avec un pic de concentration obtenue au niveau du liquide pleural entre H1 et H2 comme pour les pleurésies

non cloisonnées. Ceci explique donc probablement le bon contrôle du sepsis que nous avons pu observer chez l'ensemble de nos patients. Malgré cela, l'évolution était jugée défavorable pour 3 patients sur les 4 du fait de la présence de complications mécaniques locales : la persistance de poches pleurales enkystées pour 2 patients, et la présence d'une fistule bronchopleurale pour le troisième. Ceci montre la complexité de la prise en charge des pleurésies infectieuses qui repose sur 2 piliers fondamentaux : une antibiothérapie adaptée et une évacuation efficace du liquide pleural infecté.

Concernant ce second point, la littérature retrouve un taux d'échec élevé du drainage seul (28,29) dans les pleuro-pneumopathies, motivant la recherche de procédures pouvant optimiser l'efficacité de celui-ci (lavages intra pleuraux ou fibrinolyse).

L'échec de notre prise en charge pourrait être imputé à un échec du drainage, avec un échec de contrôle de l'évolution locale et des complications mécaniques. L'absence d'utilisation d'un traitement adjuvant par fibrinolytique ou par lavage au sérum salé isotonique est à souligner, bien que les patients 1 et 2 présentaient un épanchement cloisonné.

Pour le patient 3, la prise en charge chirurgicale aurait été nécessaire quelle que soit l'antibiothérapie proposée du fait de la présence d'une fistule broncho-pleurale.

B. Limites

Cette étude interventionnelle, prospective monocentrique, non randomisée, réalisée au CHU d'Amiens a débuté en avril 2019. Elle est toujours en cours actuellement avec une durée prévue d'inclusion de 2 ans, pour 20 patients à inclure.

Malheureusement, nous n'avons pu inclure que 4 patients pour l'instant, et ceci pour diverses raisons :

- Au moins 2 patients, bien que présentant les critères d'inclusion de notre étude n'ont pas été inclus car ils n'ont pas été identifiés comme tels initialement.
- Le patient 4, initialement inclus s'est finalement révélé être sous tutelle et nous avons donc dû l'exclure secondairement
- La réalisation d'un scanner thoracique injecté dans les 24h était initialement un critère de non inclusion de notre étude. Bien qu'ayant sensibilisé les urgentistes au protocole de recherche en leur demandant de nous contacter devant toute pleuro-pneumopathie avant de réaliser un scanner thoracique, plusieurs patients n'ont pu être inclus dans les premiers mois de l'étude du fait de ce critère de non-inclusion. Dans un second temps,

le critère « scanner thoracique avec injection » a été retiré des critères de non inclusion suite à une évolution de la technique de réalisation des dosages. Lors de la conception initiale du protocole, il était prévu de faire les dosages d'Amoxicilline et Acide clavulanique par HPLC-UV (high performance liquid chromatography coupled with ultraviolet detection) en utilisant la méthode employée en routine (hors-protocoles) dans notre établissement. Cependant, avec cette méthode, une interférence analytique avec le Iohexol (Omnipaque®) ou Iomeprol (Iomeron®), produits de contraste utilisés en imagerie médicale, rendait impossible le rendu de résultat lorsque l'imagerie était réalisée peu de temps avant le prélèvement. En routine, l'interférence ne pose pas de problème pour l'optimisation thérapeutique car il suffit d'attendre le lendemain, ou éventuellement le surlendemain que le produit de contraste soit complètement éliminé. A l'inverse, dans le cadre du protocole PK-Plèvre, il était impossible de décaler la réalisation des cinétiques sérique et pleurale lors de l'inclusion du patient.

- Depuis la conception du protocole, une méthode de dosage par LC-MSMS (*liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry*) a été développée, ce qui nous a permis de nous affranchir de ces interférences. Cette méthode est désormais employée pour l'ensemble des patients inclus dans PK-plèvre. Le scanner avec injection étant un examen relativement fréquent lors de l'hospitalisation des patients, un amendement du protocole a été déposé auprès du comité de protection des personnes pour faire retirer ce critère de non-inclusion. La levée de ce critère de non-inclusion devrait permettre d'augmenter le potentiel de recrutement des patients dans l'étude.
- La pandémie de Sars-Cov2 a modifié le recrutement du service sur la fin de l'hiver et le printemps 2020 (transformation de l'une des unités d'hospitalisation traditionnelle de pneumologie en unité Covid et transformation de l'unité de soins continus respiratoire en réanimation Covid).

Ce faible nombre de patients inclus ne nous permet pas de réaliser une analyse statistique des résultats, ce pourquoi nous avons présenté des résultats partiels, et ceci pour chaque patient.

Nous ne pouvons conclure pour l'instant sur aucun objectif, qu'il soit principal ou secondaire du fait du faible nombre de patients inclus.

C. Etude ancillaire – recherche d’antigènes solubles de pneumocoque dans le liquide pleural

La recherche d’antigènes solubles du pneumocoque dans le liquide pleural chez l’adulte représente une autre piste que nous proposons d’explorer dans le cadre de ce projet de recherche. Celle-ci est validée dans les urines en cas de pneumopathie sévère suspectée à *S. pneumoniae* ou dans le liquide cérébro-spinal en cas de suspicion de méningite bactérienne (recommandations de la SPILF, 2006 et 2017).

Il est détecté à partir d’un test immunochromatographique détectant le polysaccharide C de la membrane cellulaire de la bactérie. C’est un test simple à utiliser, rapide et avec une sensibilité conservée même en cas d’exposition antérieure à des antibiotiques.

Dans le liquide pleural, sa sensibilité est nettement supérieure à la culture de liquide pleural ensemencé sur flacons à hémocultures et varie entre 80 et 100% selon les études (29,45–50).

Chez l’adulte, sa spécificité est excellente bien que des réactions croisées soient possibles avec d’autres streptocoques de la flore ORL et oropharyngée mais rares car le liquide pleural est censé être stérile à l’origine (45–50).

Ainsi les précédentes études ont montré que la PCR confirme la positivité du test dans 97% des cas. La détection de l’antigène pneumococcique dans le liquide pleural est donc plus sensible que la culture mais moins que la PCR (51). L’atout majeur reste cependant la rapidité d’obtention du résultat.

Ces résultats ayant principalement été rapportés majoritairement au sein de populations pédiatriques (45–50), nous prévoyons de les valider en population adulte en recherchant l’antigène soluble pneumococcique dans le liquide pleural, en parallèle de notre étude « PK plèvre ». Ce prélèvement sera comparé aux résultats de l’examen microbiologique direct, de la culture, mais également à des tests de biologie moléculaire (PCR syndromique Filmarray avec le panel respiratoire et PCR ARN 16S).

La validation de la recherche de l’antigène pneumococcique dans le liquide pleural permettrait ainsi d’améliorer la documentation microbiologique dans le cadre des pleuro-pneumopathies et faciliterait l’adaptation des antibiotiques avec par exemple la possibilité de rétrograder une antibiothérapie par Amoxicilline et Acide Clavulanique par une antibiothérapie par Amoxicilline.

V. Conclusion

Les résultats préliminaires de notre étude montrent d'importantes différences dans les profils de pharmacocinétique pleurale et sanguine de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique avec cependant une bonne diffusion dans le liquide pleural. Le sepsis était contrôlé chez les 4 patients, avec toutefois une évolution jugée défavorable du fait de complications locales, mécaniques non contrôlées aboutissant à une prise en charge chirurgicale chez 3 patients sur 4.

Notre étude se poursuit actuellement avec récemment l'inclusion d'un 6^e patient.

VI. Bibliographie

1. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. nov 2013;68(11):1057-65.
2. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. janv 2012;67(1):71-9.
3. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017;94(3):299-311.
4. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. févr 2010;8(1):47-62.
5. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 22 2018;8(8):e022344.
6. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med*. mai 2010;16(3):201-7.
7. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. juill 2009;64(7):592-7.
8. Falguera M, Carratala J, Bielsa S, Garcia-Vidal C, Ruiz-Gonzalez A, Chica I, et al. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J*. nov 2011;38(5):1173-9.
9. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, Munoz-Almagro C, Marco F, Gabarrus A, et al. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes. *Clin Microbiol Infect*. nov 2012;18(11):1134-42.
10. Sogaard M, Nielsen RB, Norgaard M, Kornum JB, Schonheyder HC, Thomsen RW. Incidence, length of stay, and prognosis of hospitalized patients with pleural empyema: a 15-year Danish nationwide cohort study. *Chest*. janv 2014;145(1):189-92.
11. Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, Wood DE, Flum DR. Management of pleural space infections: a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2007;133(2):346-51.
12. Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J*. mars 2008;15(2):85-9.

13. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. août 2011;66(8):663-8.
14. Nielsen J, Meyer CN, Rosenlund S. Outcome and clinical characteristics in pleural empyema: a retrospective study. *Scand J Infect Dis*. juill 2011;43(6-7):430-5.
15. Brutsche MH, Tassi G-F, Gyorik S, Gokcimen M, Renard C, Marchetti GP, et al. Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy. *Chest*. nov 2005;128(5):3303-9.
16. Corcoran JP, Wrightson JM, Belcher E, DeCamp MM, Feller-Kopman D, Rahman NM. Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med*. juill 2015;3(7):563-77.
17. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 1 août 2010;65(Suppl 2):ii41-53.
18. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J*. mai 1997;10(5):1150-6.
19. Voirirot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest*. févr 2011;139(2):387-94.
20. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care*. oct 2014;29(5):733-8.
21. Basille D, Thomsen RW, Madsen M, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use and Clinical Outcomes of Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 20 févr 2018;
22. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CWH, Gillespie SH, Davies RJO. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2006;174(7):817-23.
23. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. oct 2006;119(10):877-83.
24. Nestor J, Huggins T, Kummerfeldt C, DiVietro M, Walters K, Sahn S. Viral diseases affecting the pleura. *J Clin Virol*. oct 2013;58(2):367-73.

25. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and Surgical Treatment of Parapneumonic Effusions: An Evidence-Based Guideline. *Chest*. 1 oct 2000;118(4):1158-71.
26. Shen KR, Bribriescio A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. juin 2017;153(6):e129-46.
27. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology*. 22 oct 2007;0(0):071023220449004-???
28. Thommi G, Shehan JC, Robison KL, Christensen M, Backemeyer LA, McLeay MT. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respiratory Medicine*. mai 2012;106(5):716-23.
29. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 3 mars 2005;352(9):865-74.
30. Letheulle J, Tattevin P, Saunders L, Kerjouan M, Lena H, Desrues B, et al. Iterative thoracentesis as first-line treatment of complicated parapneumonic effusion. *PLoS One*. 2014;9(1):e84788.
31. Storm HK, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Møller N. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax*. 1 oct 1992;47(10):821-4.
32. Taryle DA, Good JT, Morgan EJ, Reller LB, Sahn SA. Antibiotic concentrations in human parapneumonic effusions. *J Antimicrob Chemother*. févr 1981;7(2):171-7.
33. Thys JP, Vanderhoeft P, Herchuelz A, Bergmann P, Yourassowsky E. Penetration of aminoglycosides in uninfected pleural exudates and in pleural empyemas. *Chest*. mars 1988;93(3):530-2.
34. Shohet I, Yellin A, Meyerovitch J, Rubinstein E. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of gentamicin in an experimental pleural empyema rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 1987;31(7):982-5.
35. Scaglione F, Raichi M, Fraschini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. Time courses of free and total concentrations of cefotaxime and ceftriaxone in serum and pleural exudate. *J Antimicrob Chemother*. sept 1990;26 Suppl A:1-10.

36. Morgenroth A, Pfeuffer HP, Seelmann R, Schweisfurth H. Pleural penetration of ciprofloxacin in patients with empyema thoracis. *Chest*. août 1991;100(2):406-9.
37. Yew WW, Lee J, Chan CY, Cheung SW, Wong PC, Kwan SY. Ofloxacin penetration into tuberculous pleural effusion. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 1991;35(10):2159-60.
38. Wildfeuer A, Rühle KH, Bölskei PL, Springsklee M. Concentrations of ampicillin and sulbactam in serum and in various compartments of the respiratory tract of patients. *Infection*. avr 1994;22(2):149-51.
39. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA, Nguyen T, Mulligan ME, Light RW. Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. *Chest*. juin 2000;117(6):1734-9.
40. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, de Francquen P, Cappello M, et al. Vancomycin Penetration of Uninfected Pleural Fluid Exudate after Continuous or Intermittent Infusion. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 juin 2003;47(6):2015-7.
41. Liapakis IE, Kottakis I, Tzatzarakis MN, Tsatsakis AM, Pitiakoudis MS, Ypsilantis P, et al. Penetration of newer quinolones in the empyema fluid. *Eur Respir J*. sept 2004;24(3):466-70.
42. Liapakis IE, Light RW, Pitiakoudis MS, Karayiannakis AJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ismailos G, et al. Penetration of clarithromycin in experimental pleural empyema model fluid. *Respiration*. juin 2005;72(3):296-300.
43. Stern JB, Péan Y, Girard P, Kitzis MD, Caliandro R, Grima R, et al. [Pleural diffusion of amoxicillin 1 and vancomycin in patients treated for post-surgical empyema]. *Rev Mal Respir*. sept 2007;24(7):853-8.
44. Chatzika K, Manika K, Kontou P, Pitsiou G, Papakosta D, Zarogoulidis K, et al. Moxifloxacin Pharmacokinetics and Pleural Fluid Penetration in Patients with Pleural Effusion. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 mars 2014;58(3):1315-9.
45. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar J-R, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2006;42(8):1135-40.
46. Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Esteva C, Gene A, Luaces C, Munoz Almagro C. Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr Pulmonol*. déc 2009;44(12):1192-200.
47. Martín-Torres F, Dosil-Gallardo S, Perez del Molino-Bernal ML, Sánchez FP,

Tarrago D, Alvez F, et al. Pleural antigen assay in the diagnosis of pediatric pneumococcal empyema. *J Crit Care*. juin 2012;27(3):321.e1-4.

48. Andreo F, Domínguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Loes L, et al. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. juill 2006;12(7):682-4.

49. Marimón JM, Morales M, Cilla G, Vicente D, Pérez-Trallero E. Detection of bacteria and viruses in the pleural effusion of children and adults with community-acquired pneumonia. *Future Microbiol*. 2015;10(6):909-15.

50. Strachan RE, Cornelius A, Gilbert GL, Gulliver T, Martin A, McDonald T, et al. Pleural fluid nucleic acid testing enhances pneumococcal surveillance in children. *Respirology*. janv 2012;17(1):114-9.

51. Perez VP, Caierão J, Fischer GB, Dias CAG, d'Azevedo PA. Pleural effusion with negative culture: a challenge for pneumococcal diagnosis in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. oct 2016;86(2):200-4.

VII. Annexes

Cahier d'observation

Evaluation de la pharmacocinétique pleurale de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique dans la prise en charge des pleurésies infectieuses communautaires.

Consignes de remplissage : Compléter toutes les sections, si une valeur est non déterminée, noter :

NK : Non connu

NA : Non Applicable

NF : Non Fait

1- Fiche d'identification patient :

Numéro d'Identification patient : 01- __

Signature du consentement éclairé : Oui Non

Date de signature du consentement éclairé : __ / __ / 20 __

Date de naissance (MM/AAAA) : __ / ____ Age : __

Sexe : H F

Date d'admission à l'hôpital : __ / __ / 20 __

2- Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion :

- 1- Patient hospitalisé au CHU Amiens-Picardie pour une pleurésie infectieuse communautaire compliquée ou à risque nécessitant un drainage pleural et une antibiothérapie IV adaptée Oui Non
- 2- Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé Oui Non

Tous les critères d'inclusion doivent être cochés Oui pour permettre l'inclusion du patient Oui Non

Critères de non inclusion :

- 1- Patient présentant une pleurésie non infectieuse Oui Non
- 2- Patient présentant une pleurésie nosocomiale Oui Non
- 3- Patient présentant une pleurésie post-opératoire Oui Non
- 4- Patient présentant une pleurésie infectieuse nécessitant une prise en charge chirurgicale d'emblée Oui Non
- 5- Patient présentant une pleuro pneumopathie déjà traitée par amoxicilline et acide clavulanique depuis plus de 24h Oui Non
- 6- Patient ayant reçu une injection d'Ioméron ou d'Iohexol dans les 24h autour de la 1^{ère} injection d'Augmentin Oui Non
- 7- Patient présentant une allergie vraie, connue aux Beta-lactamines Oui Non
- 8- Patient mineur Oui Non
- 9- Femme enceinte Oui Non
- 10- Patient majeur sous mesure de protection judiciaire Oui Non

Tous les critères de non inclusion doivent être cochés Non pour permettre patient Oui Non

Le patient est-il éligible : Oui Non

4.4- Comorbidités rénales :

- Insuffisance rénale chronique : Oui Non
 - Si oui : Clairance de base > 60 ml/min
 - Clairance de base entre 30 et 60 ml/min
 - Clairance de base entre 15 et 30 ml/min
 - Clairance de base < 15 ml/min

4.5- Comorbidités hépatiques :

- Cirrhose : Sans HTP
- Avec HTP
- Non

4.6- Comorbidités immunitaires :

- Splénectomie : Oui Non
- Immunosuppression : Oui Non

4.7- Autres comorbidités :

- Connectivité : Oui Non
- Ulcère gastroduodéal : Oui Non
- Cancer solide : Localisé
- Métastatique
- Non
- Leucémie : Oui Non
- Lymphome : Oui Non
- Infection VIH : Oui Non

5 - Traitements concomitants :

Antipyrétique : Oui Non

AINS : Oui Non

Si oui, traitement chronique > 3 mois Oui Non

Si non, date de début de traitement : __ / __ / ____

Corticoïdes per os : Oui Non

Si oui, traitement chronique > 3 mois Oui Non

Si non, date de début de traitement : __ / __ / ____

Corticoïdes inhalés : Oui Non

Si oui, traitement chronique > 3 mois Oui Non

Si non, date de début de traitement : __ / __ / ____

6 - Examen clinique à l'entrée :

Date de l'examen clinique : __ / __ / 20 __
Poids (kg) : ____, __
Taille (cm) : ____
Surface corporelle (m²) : __, __
Température (°C) : __, __
Tension artérielle systolique (mmHg) : ____
Tension artérielle diastolique (mmHg) : ____
Fréquence respiratoire (cycles par minute) : __
Fréquence cardiaque (bpm) : ____

Saturation pulsée en O₂ (%) : ____
- En Air Ambient : Oui Non
- Sous O₂ : Oui Non
Si oui : débit (L/min) : __

7 - Bilan sanguin :

Date du prélèvement : __ / __ / 20 __
Leucocytes (10³/mm³) : __, __ (norme 4-10)
Hématocrites (%) : __, __ (norme 35-50)
Plaquettes (10³/mm³) : ____ (norme 150-400)
PNN (10³/mm³) : __, __
Lymphocytes (10³/mm³) : __, __
ASAT (UI/l) : ____ (norme < 35)
ALAT (UI/l) : ____ (norme < 50)
GGT (UI/l) : ____ (norme < 73)
PAL (UI/l) : ____ (norme 46-116)
Bilirubine totale (µmol/l) : ____ (norme < 21)
Albumine (g/l) : __, __ (norme 37-53)
Protides (g/l) : __ (norme 63-78)
Créatininémie (µmol/l) : ____ (norme 53-97)
Urée (mmol/l) : __, __ (norme 2,5-6,7)
CRP (mg/l) : ____, __ (norme < 5,0)
Glycémie (mmol/l) : __, __ (norme 4,2-6,1)
LDH (UI/l) : ____ (norme < 450)
PCT (µg/l) : __, __ (norme < 0,50)
Béta-HCG :
 Positif
 Négatif
 NA

8 - Liquide pleural :

Date du prélèvement : __/__/20__

pH : __, __

LDH (UI/l) : _____

Protides (g/l) : __

Albumine (g/l) : __, __

Leucocytes (/mm³) : _____

PN (%) : ___

Cellules mononuclées (%) : ___

Glucose (mmol/l) : __, __

9 - Documentation microbiologique :

Antigène urinaire pneumocoque : Positif Négatif Non fait

Antigène pleural pneumocoque : Positif Négatif Non fait

Antigène urinaire légionelle : Positif Négatif Non fait

Prélèvement respiratoire : Positif Négatif Non fait

- Si positif :

▪ *Germe identifié :* Oui Non

Germe retrouvé	Réponse	CMI (µg/ml)
Streptococcus pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Streptocoques β-hémolytiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Streptocoques du groupe milleri	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Autres streptocoques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Si oui, préciser :		____, __
Staphylococcus aureus résistant à la métricilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Staphylococcus aureus sensible à la métricilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Autres cocci +	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Si oui, préciser :		____, __
Haemophilus Influenzae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Entérobactéries	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Pseudomonas sp	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Autres bacilles gram-	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Si oui, préciser :		____, __
Anaérobies	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Si oui, préciser :		____, __
Legionella pneumophila	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Mycoplasma pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Chlamydomphila pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Bacille de Koch	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Autres bactéries	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	____, __
Si oui, préciser :		____, __

▪ *Cause fongique :* Oui Non Non connu

- Si oui, précisez :

▪ *Virus* : Oui Non Non connu

- Si oui, précisez :

Culture du liquide pleural : Positif Négatif

- Si positif :

▪ *Germe identifié* : Oui Non

Germe retrouvé	Réponse	CMI (µg/ml)
Streptococcus pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Streptocoques β-hémolytiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Streptocoques du groupe milleri	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Autres streptocoques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		---'---
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Staphylococcus aureus sensible à la méticilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Autres cocci +	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		---'---
Haemophilus Influenzae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Entérobactéries	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Pseudomonas sp	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Autres bacilles gram-	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		---'---
Anaérobies	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		---'---
Legionella pneumophila	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Mycoplasma pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Chlamydomphila pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Bacille de Koch	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	---'---
Autres bactéries	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		---'---

▪ *Cause fongique* : Oui Non Non connu

- Si oui, précisez :

▪ *Virus* : Oui Non Non connu

- Si oui, précisez :

Hémoculture : Positif Négatif

- Si positif :

▪ *Germe identifié :* Oui Non

Germe retrouvé	Réponse	CMI (µg/ml)
Streptococcus pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Streptocoques β-hémolytiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Streptocoques du groupe milleri	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Autres streptocoques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		----'--
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Staphylococcus aureus sensible à la méticilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Autres cocci +	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		----'--
Haemophilus Influenzae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Entérobactéries	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Pseudomonas sp	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Autres bacilles gram-	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		----'--
Anaérobies	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		----'--
Legionella pneumophila	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Mycoplasma pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Chlamydomphila pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Bacille de Koch	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	----'--
Autres bactéries	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, préciser :		----'--

▪ *Cause fongique :* Oui Non Non connu

• Si oui, précisez :

▪ *Virus :* Oui Non Non connu

• Si oui, précisez :

PCR liquide pleural (kit commercial) : Positif Négatif

- Si positif :

▪ *Germe identifié :* Oui Non

Germe retrouvé	Réponse
Streptococcus pneumoniae	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Streptocoques β-hémolytiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Streptocoques du groupe milleri	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres streptocoques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, préciser :	
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Staphylococcus aureus sensible à la métricilline Oui Non
Autres cocci + Oui Non
Si oui, préciser :

Haemophilus Influenzae Oui Non
Entérobactéries Oui Non
Pseudomonas sp Oui Non
Autres bacilles gram- Oui Non
Si oui, préciser :

Anaérobies Oui Non
Si oui, préciser :

Legionella pneumophila Oui Non
Mycoplasma pneumoniae Oui Non
Chlamydomphila pneumoniae Oui Non
Bacille de Koch Oui Non
Autres bactéries Oui Non
Si oui, préciser :

- Cause fongique : Oui Non Non connu
 - Si oui, précisez :
- Virus : Oui Non Non connu
 - Si oui, précisez :

PCR liquide pleural (kit maison) : Positif Négatif

- Si positif :

- Germe identifié : Oui Non

Germe retrouvé Réponse

Streptococcus pneumoniae Oui Non
Streptocoques β -hémolytiques Oui Non
Streptocoques du groupe milleri Oui Non
Autres streptocoques Oui Non
Si oui, préciser :

Staphylococcus aureus résistant à la métricilline Oui Non
Staphylococcus aureus sensible à la métricilline Oui Non
Autres cocci + Oui Non
Si oui, préciser :

Haemophilus Influenzae Oui Non
Entérobactéries Oui Non
Pseudomonas sp Oui Non
Autres bacilles gram- Oui Non
Si oui, préciser :

Anaérobies Oui Non
Si oui, préciser :

Legionella pneumophila Oui Non
Mycoplasma pneumoniae Oui Non
Chlamydia pneumoniae Oui Non
Bacille de Koch Oui Non
Autres bactéries Oui Non
Si oui, précisez :

- Cause fongique : Oui Non Non connu
 - Si oui, précisez :
- Virus : Oui Non Non connu
 - Si oui, précisez :

10 - Examens paracliniques à l'entrée :

10.1- Echographie thoracique : Oui Non

Si oui :

Date de l'examen : __ / __ / 20__

Latéralité de l'épanchement :

- Droite
- Gauche
- Bilatéral

Présence de cloisons : Oui Non

Epanchement :

- Echogène
- Anéchogène

Hauteur de l'épanchement (nombre d'EIC) : __

Épaisseur de l'épanchement (cm) : __, __

10.2- Radiographie thoracique : Oui Non

Si oui :

Date de l'examen : __ / __ / 20__

Type de foyer : Unilatéral

Bilatéral

Epanchement libre : Oui Non

Volume épanchement :

- 1/3
- 1/2
- 2/3
- Complet

11 - Prise en charge :

Date de début d'administration des antibiotiques : __ / __ / 20 __

Heure (H0) de début d'administration des antibiotiques : __ : __

Administration de fibrinolytique : Oui Non Non connu

Drain productif à 24h : Oui Non Non connu

Si oui, quantité de liquide évacué depuis la pose (ml) : _____

Drain productif à 48h : Oui Non Non connu

Si oui, quantité de liquide évacué depuis la pose (ml) : _____

Drain productif à 72h : Oui Non Non connu

Si oui, quantité de liquide évacué depuis la pose (ml) : _____

12 - Résultats des dosages des antibiotiques :

Date de début d'administration des antibiotiques : __ / __ / 20 __

Heure (H0) de début d'administration des antibiotiques : __ : __

SANG

	Amoxicilline		Acide clavulanique	
	[libre]	[total]	[libre]	[total]
H0				
H0 + 30				
min				
H1				
H2				
H3				
H4				
H8				
H24				
H72				

PLEVRE

	Amoxicilline		Acide clavulanique	
	[libre]	[total]	[libre]	[total]
H0				
H0 + 30				
min				
H1				
H2				
H3				
H4				
H8				
H24				
H72				

13 - Fin d'étude :

Date de fin d'étude : __ / __ / 20 __

Type de fin d'étude :

Fin normale de suivi à J3

Sortie d'étude anticipée

Evolution à 72h :

Favorable sous traitement médical : Oui Non

Prise en charge chirurgicale (débridement) : Oui Non

Si sortie d'étude anticipée, motif :

Inclusion à tort : Oui Non

Retrait du consentement : Oui Non

Décès du patient : Oui Non

Date du décès : __ / __ / 20 __

Autre motif : Oui Non

Si oui, préciser :



Résumé

Introduction

Il existe peu de données sur la diffusion pleurale des antibiotiques utilisés dans les pleurésies infectieuses communautaires. Nous cherchons à décrire la pharmacocinétique pleurale de l'association Amoxicilline/Acide clavulanique.

Matériels et méthodes

Les patients majeurs, hospitalisés au CHU d'Amiens en pneumologie pour une pleurésie infectieuse communautaire (compiquée ou à risque de complications) étaient inclus. Une antibiothérapie par Amoxicilline/Acide Clavulanique (2g*3/j) était administrée par voie intraveineuse.

Les concentrations pleurale et sérique de ces molécules étaient relevées au cours des 24 heures suivant la 1^{ère} injection. Les aires sous la courbe (AUC) de concentration en fonction du temps ont été estimées (méthode des trapèzes) et le ratio d'AUC pleurale/sérique a été calculé.

Résultats

Quatre patients ont été inclus entre avril 2019 et mai 2020.

Une excellente diffusion pleurale a été observée avec des valeurs élevées pour les ratios AUC pleurale/sérique : entre 91 et 147% pour l'Amoxicilline et entre 77 et 147% pour l'Acide clavulanique. A H24, les concentrations pleurales variaient entre 3,14 et 34,9 mg/L pour l'Amoxicilline et entre 0,16 et 2,94mg/L pour l'Acide clavulanique.

L'évolution était défavorable chez 3 patients, avec un recours à la chirurgie (2 épanchements cloisonnés résiduels et 1 avec une fistule bronchopleurale). Toutefois, un contrôle du sepsis était obtenu chez tous les patients

Conclusion

Nos résultats préliminaires apportent des arguments forts en faveur d'une excellente diffusion de l'Amoxicilline et de l'Acide clavulanique dans le liquide pleural des patients présentant une infection pleurale compliquée.

Mots-clés

Pneumopathie aigüe communautaire ; pharmacocinétique ; Amoxicilline ; Acide clavulanique ; pleurésie infectieuse

Summary

Introduction

Only scarce data exist on the pleural diffusion of antibiotics commonly used for community-acquired pleural infection. Our aim was to describe the pleural pharmacokinetics of the Amoxicillin / Clavulanic Acid association

Study design

Adult patients with community-acquired pleural infections (complicated or at risk of complications), and admitted in our department of respiratory disease were included. Treatment with Amoxicillin / Clavulanic Acid was administered (2g*3/j) intravenously.

Concentrations of Amoxicillin and Clavulanic Acid in pleural fluid and serum were recorded over a 24 hour period after the first injection. The areas under the time-concentration curves over 8h (AUC) were estimated by the trapezoidal rule and the ratio of pleural to serum AUC was computed.

Results

Only 4 patients were included between April 2019 and May 2020.

An excellent diffusion of the antibiotic was observed in all 4 patients with high values of pleural to serum AUC ratios: from 91 to 147% for Amoxicillin and 77 to 147% for Clavulanic Acid. At H24, pleural concentrations ranged from 3.14 to 34.9 mg/L for Amoxicillin and 0.16 to 2.94 mg/L for Clavulanic Acid.

The course was unfavorable in 3 out of 4 patients requiring surgical management of the pleural effusion: 2 patients with a residual collected effusion and 1 with a bronchopleural fistula. However, control of sepsis was achieved in all patients.

Conclusion

Preliminary results of our study provide strong arguments in favor of an excellent diffusion of Amoxicillin and Clavulanic Acid in pleural fluid of patients with complicated pleural infection.

Key words

Community-acquired pneumonia; pharmacokinetics; Amoxicillin; Clavulanic Acid; pleural infection

