



**HAL**  
open science

# Facteurs influençant l'obtention de la cible de concentration plasmatique des bêtalactamines en réanimation. Impact de la concentration minimale inhibitrice vraie sur les cibles thérapeutiques

Julien Alminana

## ► To cite this version:

Julien Alminana. Facteurs influençant l'obtention de la cible de concentration plasmatique des bêtalactamines en réanimation. Impact de la concentration minimale inhibitrice vraie sur les cibles thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03195776

**HAL Id: dumas-03195776**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03195776>**

Submitted on 12 Apr 2021

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Facteurs influençant l'obtention de la cible de concentration plasmatique  
des bêtalactamines en réanimation. Impact de la concentration minimale  
inhibitrice vraie sur les cibles thérapeutiques.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE  
MARSEILLE**

**Le 9 Avril 2021**

**Par Monsieur Julien ALMINANA**

**Né le 14 avril 1991 à Saint-Raphaël (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Président**

**Monsieur le Professeur VELLY Lionel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur GUILHAUMOU Romain**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur RONFLÉ Romain**

**Directeur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Facteurs influençant l'obtention de la cible de concentration plasmatique  
des bêtalactamines en réanimation. Impact de la concentration minimale  
inhibitrice vraie sur les cibles thérapeutiques.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE  
MARSEILLE**

**Le 9 Avril 2021**

**Par Monsieur Julien ALMINANA**

**Né le 14 avril 1991 à Saint-Raphaël (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Président**

**Monsieur le Professeur VELLY Lionel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur GUILHAUMOU Romain**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur RONFLÉ Romain**

**Directeur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401****PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)



# REMERCIEMENTS

## **Au Professeur Nicolas Bruder,**

Merci pour votre pédagogie, votre accessibilité et votre confiance qui m'ont beaucoup appris. C'est dans votre service que j'ai fait mes premiers pas en tant qu'interne d'anesthésie et de réanimation et j'en garderai le souvenir à vie ! Je suis très fier d'avoir la chance de travailler dans votre équipe !

## **Au Professeur Lionel Velly,**

En réanimation ou au bloc opératoire, tu sais faire partager ton savoir. Toujours de bon conseils et accessible, tu m'as énormément appris tant sur le côté théorique que pratique en me donnant l'autonomie avec un œil bienveillant. Je garde un excellent souvenir de mes choix passés à la Timone. Je suis fier de pouvoir bientôt travailler de nouveau avec toi.  
Un grand merci !

## **Au Docteur Sami Hraiech,**

Merci pour votre participation, de votre réactivité et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

## **Au Docteur Romain Guilhaumou,**

Merci de ton implication dans ce travail en venant même m'écouter à la réanimation d'Aix en Provence et de ta disponibilité ! Ton aide ainsi que tes précieux conseils m'ont beaucoup aidé !

## **Au Docteur Romain Ronflé,**

Tu m'as apporté une aide inimaginable et un soutien à chaque instant, je ne pouvais pas espérer réaliser un travail comme celui-ci sans toi. Grâce à ta motivation et ta positivité sans faille tu m'as soutenu tout au long de ce projet mais également pendant mon stage à la réanimation d'Aix en Provence. Tu es un puits de savoir et d'idées inépuisable ! Un immense merci pour ta pédagogie, ta bonne humeur à toute épreuve et ton amitié. Je suis très heureux de pouvoir encore bientôt travailler avec toi !!

A ma famille,

**Mes parents** : c'est grâce à vous que je suis arrivé là ! Vous m'avez donné un soutien sans faille sans relâche, à toujours accepter mes choix et me motiver dans ce que je voulais faire. Vous m'avez fait grandir, de la plus belle des façons, toujours dans la bienveillance, sans que jamais je ne manque de quelque chose. A l'écoute, sans jamais me forcer, voir même « dit donc fait une pause non ??! », de devant ma fenêtre à vous voir partir skier pendant ma P1, jusqu'à ma thèse en passant par l'internat, vous êtes mon pilier éternel et sans faille ! Je vous aime !

**Benjamin** : mon grand-frère ! Le meilleur que l'on puisse avoir ! Tu as toujours été là pour moi, protecteur depuis notre plus jeune âge tu n'as cessé de me montrer l'exemple et je me rends compte de la chance que j'ai d'avoir un grand-frère comme toi, un exemple pour moi ! Et bien sûr ta belle petite famille avec ma belle-sœur **Steph**, le grade de parrain que tu m'as donné pour **Jules** et mon neveu **Antoine** que j'aime plus que tout aussi !

**Marina**, ma grande cousine qui nous a toujours protégé et couvert pour nos conneries avec **Jéjé** et **Tom** mes cousins. Toi qui as su te relever, merci pour ton soutien, j'admire ta force de maman pour **Tya** et **Shanna** et bravo pour supporter **Khem** !!

**Julie** : ma cousine, ma « grande sœur » partie beaucoup trop tôt de nos vies... Je ne cesse de penser à toi, à ta joie de vivre, à tes conneries, à notre complicité, avoir emmené Manon me voir à Marseille pendant ma P1 en te perdant dans Marseille... Tu me manques mais je sais à quel point tu serais fière d'être présente pour cette fête !

A mes cousins/cousines de Tours : **Cécile**, **Romain**, ma marraine et tonton **Alain**.

A mes tontons **JM**, **Patrick** et mon parrain en Corse.

A mes tontons **Bobby** et **Jerry** d'Amérique qui auraient aimé être présent. Promis, on passera vous voir direction Tahiti !

A ma famille cannoise, **Véro**, **Ludo**, **Tata Fisçou**, **Fanfan** et mes cousins/cousines **Baptiste**, **Sébastien**, **Angélica** et **Anthony** !

**Bibi**, ma 2<sup>ème</sup> maman, comme maman me l'a toujours dit et **Titi** le clan des 3 sœurs qui nous ont fait vivre tant de moments de bonheur enfant en réunissant nos 3 familles avec ces repas et journée parfois improvisés entre cousins inoubliables. Je repense au repas que je ratais devant mon bureau pour apprendre mes cours par cœur, mais vos éclats de rires lointains suffisaient à me rendre compte qu'on était une famille pas comme les autres !

A ma **Mémélou** : ton petit 14 avril finit enfin ses études que tu n'as à peine vu commencer... Toujours la 1<sup>ère</sup> pour les bêtises, j'entends encore ton rire communicatif ! Tu étais aussi le lien entre nos familles et tu nous manques !

A mes grands-parents qui serait fiers d'être présents et qui m'ont guidé d'en haut, **Pépélou**, **Pépé Robert** et **Mémé Marie**. A **Francine** et **Jean-Claude** et leur grand cœur tout au long de nos études.

A ma belle-famille,

**Véronique et Philippe** : belle-maman et beau-papa (oui ça y est je peux le dire !) qui ont su m'accueillir adolescent et qui me supporte encore aujourd'hui ! Merci de votre soutien et vos conseils bénéfiques qui m'ont permis d'avancer tête baissée dans mes études.

**Marine**, ma « petite sœur » que j'ai connu sans toutes ses dents et **Matthieu** mon beau-frère préféré !

A mes amis de Saint-Raph,

**Les ptits kikis !!!!**

**Lulu et Macmac** (mon meilleur pote #BFF), **Kev, Ben, Pierrot, Bach** : Entre les soirées piscine et le nombre de conneries qu'on ne compte plus, la prochaine à Dubaï !!

**Max et Marina** : pour tous ces apéros marseillais qui nous manquent !

A mes amis de Marseille,

**Pisch**, pour ces années d'externat, ces apéros et ces matchs de tennis ! Oui un jour tu arriveras à gagner un match, t'inquiète pas !

**Ben et Manon** devenus bretons mais qui j'espère reviendront bientôt !

**Emma, Estelle et Romain**, les tondalmoge et les week-ends ski géniaux !

**Gazou, Caca, Marion L, Zette, Paul C, Cheyssac, Math, Clem, PH, Etienne, Albin, Benji** et nos colloc pour les cours de DES à Montpeul/Nîmes et Nice mémorables !

**La bande des débiles** : **Gragra** oui c'est toi la première à rire de mes blagues de beauf ! Si si je sais que tu les aimes ! Hâte que notre semestre ensemble se termine tu me fatigues ! (mais tu vas me manquer quand même...) **Thomas** mon keum, **Lilia** la tchoin, **Lolo** le sportif et cuisto à ces heures perdus, **Ugo** le Fargues et jamais de sa faute, **Hugo** l'artiste gaucher, **MG** toujours de sa faute, **Patrick** et ses DV.

A tous ceux qui ont partagé avec moi l'externat et mes **co-internes** d'anesth-réa qui me laissent des souvenirs inoubliables !

Tous mes chefs qui m'ont appris énormément tout au long de mon internat ! L'équipe de l'**URCV**, la **pédiatrie de la Timone**, la **maternité de Nord**, la **réanimation et bloc de l'IPC** et le **bloc d'Aix**.

**Toute l'équipe de la réanimation d'Aix** : Bruno, Laurent, Philippe, Jean-Luc, Florence, Olivier et Luc, j'ai hâte de venir travailler avec vous !

**Toute l'équipe de la Timone** avec laquelle j'ai fait mes premiers pas d'internes !

Tous les **infirmiers, infirmières** de réa et **IADE** qui m'ont beaucoup appris aussi !

Tous mes oublis avec ma mémoire défaillante mais les souvenirs restent dans mon cœur !!

Et enfin, la plus importante,

**Manon** : Ma femme ! Oui toi mon amour, je suis venu à Marseille pour toi je te signale et je suis fier d'avoir fait tout ce chemin avec toi. Que dire de ton soutien et de tout ce dont tu m'apportes au quotidien ? Sans toi je ne serais pas là, je n'y serai jamais arrivé sans la force et l'amour que tu m'apportes sans relâche depuis maintenant 13 ans. Du lycée Camus à la fin de mes études, en passant par notre mariage, tu as toujours été là pour moi. Ma copine, mon amour, ma meilleure amie, ma confidente, ma complice de soirées et conneries, pour au final simplement être celle qui regroupe tout ce dont j'ai besoin dans ma vie, ma femme !

Je t'aime passionnément.

# Table des matières

<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>METHODES .....</b>	<b>6</b>
DESIGN DE L'ETUDE .....	6
POPULATION ETUDIEE .....	6
DONNEES ET MODALITES DU DOSAGE .....	7
CRITERES DE JUGEMENT.....	9
ANALYSE STATISTIQUE .....	9
<b>RESULTATS .....</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>18</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>22</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>23</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>25</b>

## Résumé

**Introduction :** Les patients de réanimation présentent de nombreuses particularités pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) entraînant des risques de sous- ou sur-dosage en bêtalactamine. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt de la perfusion continue en bêtalactamine associée à l'identification microbiologique dans l'atteinte de la cible PK-PD chez les patients de réanimation. De plus, nous avons analysé l'impact de différents facteurs de variabilité PK-PD sur l'atteinte de cette cible.

**Méthodes :** Avec l'approbation du comité d'éthique de la SFAR, nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique incluant 4 bêtalactamines : pipéracilline/tazobactam, céfotaxime, céfépime et ceftazidime. Étaient éligibles tous les patients en sepsis qui recevaient en perfusion continue une des quatre bêtalactamine pendant leur séjour en réanimation. La concentration plasmatique en bêtalactamine a été déterminée à J1 et J5 après le début de la perfusion continue d'antibiotique. Notre critère de jugement principal était l'atteinte de la cible PK-PD définie par la concentration plasmatique totale en bêtalactamine à l'état d'équilibre entre quatre et huit fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie responsable pour 100 % du temps ( $T \geq 4-8 \times \text{CMI} = 100\%$ ). Lorsque la culture était disponible, une CMI vraie de la souche bactérienne isolée était utilisée.

**Résultats :** Soixante-douze patients ont été inclus. Cent six dosages plasmatiques ont été réalisés et étudiés. La perfusion de bêtalactamine était majoritairement une antibiothérapie de type probabiliste (65%). Plus de 60% des patients étaient normo-dosés à J1 après identification microbiologique et utilisation de la CMI vraie. Dix-sept (77%) des 22 patients normo-dosés à J1 l'étaient également à J5. A T0, l'analyse multivariée a montré que la clairance de la créatinine indexée (CCI) (OR, 0.96 [95% IC, 0.92–0.99];  $p=0.011$ ) était le facteur de risque indépendant associé à un sur-dosage (AUC à 89% [79–99%,  $p < 0.001$ ]). Pour prédire un sur-dosage plasmatique, le meilleur seuil pour la CCI était strictement inférieur à 48 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Se : 92%, Sp : 77%, VPP : 55%, VPN : 97%). Enfin, nous avons observé que le ratio d'inhibition (RI) de la CMI vraie était plus élevé que le RI de la CMI spécifique d'espèce.

**Conclusion :** Le dosage plasmatique, la documentation microbiologique, la CCI et la CMI vraie sont les acteurs essentiels dans l'obtention des cibles PK-PD au cours de la perfusion continue en bêtalactamine.

## Introduction

L'infection et le sepsis constituent un défi de santé et une cause majeure de mortalité dans le monde (1). La mortalité hospitalière est de 30% chez les patients présentant une infection avérée ou suspectée (2). Plus des deux tiers des patients en réanimation reçoivent une antibiothérapie (3). Un traitement antibiotique inadapté est associé à un taux de mortalité plus élevé (4). Une identification microbiologique est retrouvée dans environ 65% des cas. Le retard à l'instauration d'un traitement antibiotique adapté à la dose appropriée apparaît comme un risque de mortalité hospitalière (4–6).

Les bêtalactamines sont la classe d'antibiotiques la plus couramment utilisée en réanimation (7). Toutefois, l'utilisation des bêtalactamines dans les unités de réanimation est complexe en raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) observés dans cette population. En effet, les patients de réanimation diffèrent des autres patients de par la gravité de leur état clinique et la fréquence des résistances bactériennes aux antibiotiques observées.

Sur le versant PK, on observe principalement une augmentation du volume de distribution associée à une modification de la clairance rénale (augmentation ou diminution), responsables de variations des concentrations d'antibiotiques circulants et, potentiellement d'un échec thérapeutique et/ou d'une toxicité. En effet, la modification du volume plasmatique ainsi que l'augmentation de la perméabilité vasculaire dans un syndrome inflammatoire secondaire sont à l'origine d'une augmentation significative du volume de distribution. L'hypoalbuminémie est également impliquée. Elle conduit à une augmentation de la fraction libre du médicament (non lié aux protéines) augmentant ainsi la distribution de ces molécules à travers les tissus (8). De plus, les antibiotiques hydrophiles sont

principalement éliminés par voie rénale sous forme inchangée et l'augmentation de la clairance entraîne une diminution de leurs concentrations plasmatiques. L'ensemble de ces facteurs entraînent une diminution des concentrations plasmatiques en bêtalactamine avec un risque accru de sous-dosage (9). Afin de compenser cette variabilité, il est important d'optimiser individuellement le traitement par bêtalactamine chez les patients de réanimation (10,11).

Sur le versant PD, on observe un nombre important de résistance bactérienne aux bêtalactamines dans la population de réanimation, notamment pour la classe des entérobactéries (12). Ces résistances bactériennes sont responsables d'une augmentation de la mortalité dans cette population (3,13).

Dans ce contexte, une cible PK-PD a été définie par le pourcentage du temps pendant lequel la concentration plasmatique d'une bêtalactamine était supérieure à un multiple "k" de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie responsable ( $\%T > k \times \text{CMI}$ ) (14). De plus, l'imprévisibilité de la concentration en antibiotique à l'état d'équilibre doit être prise en considération en préconisant une surveillance thérapeutique des médicaments par la réalisation de dosages plasmatiques (15). En effet, il a été montré que l'atteinte d'une cible pharmacodynamique optimale pour les bêtalactamines améliore l'évolution clinique (9). Par ailleurs, les modalités d'administration des bêtalactamines ont un impact sur l'atteinte de l'objectif PK-PD. De multiples études pharmacocinétiques cliniques retrouvent un intérêt de la perfusion continue en bêtalactamine en termes de concentration plasmatique et de diffusion au site d'infection (16,17).



L'administration d'une antibiothérapie probabiliste à la phase initiale du sepsis ou du choc septique est courante (18). Une désescalade de l'antibiothérapie est possible pour plus de la moitié des patients de réanimation (19).

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective afin d'évaluer l'intérêt de la perfusion continue en bêtalactamine associée à l'identification microbiologique dans l'atteinte de la cible PK-PD chez les patients de réanimation. De plus, nous avons analysé l'impact de différents facteurs de variabilité PK-PD sur l'atteinte de cette cible. Enfin, nous avons suivi la variation des concentrations plasmatiques en bêtalactamine au cours du séjour en réanimation.

## Méthodes

### Design de l'étude

Cette étude de cohorte observationnelle, rétrospective a été réalisée dans la réanimation de l'hôpital d'Aix-en-Provence (Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence, France). L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la SFAR (Société française d'Anesthésie et de Réanimation) (numéro d'agrément, IRB00010254-2018-191). La loi Française de recherche biomédicale (Article L.1121-1-1 et Article R.1121-3 du code de santé publique) ne s'applique pas à cette étude observationnelle et rétrospective. Les modalités d'administration des bêtalactamines étaient guidées par un protocole local et validé de perfusion des antibiotiques. Ce protocole est disponible dans les données supplémentaires (tableau annexe 1).

Quatre bêtalactamines étaient étudiées : pipéracilline/tazobactam, céfotaxime, céfépime et ceftazidime. La posologie des bêtalactamines était ajustée initialement en fonction de la clairance de la créatinine (CKD-EPI) ou de l'utilisation d'une épuration extra-rénale. La stabilité et la dilution du médicament ont été étudiées et prises en compte dans le protocole validé de perfusion des antibiotiques (20).

### Population étudiée

Étaient éligibles tous les patients en sepsis qui recevaient une des quatre bêtalactamines en perfusion continue pendant leur séjour en réanimation. Les patients âgés de moins de 18 ans, les femmes enceintes ou les patients allergiques aux bêtalactamines n'ont pas été inclus dans notre étude. Nous avons exclu les patients sans au moins un dosage plasmatique d'antibiotique. La pratique clinique de cette réanimation répondait aux recommandations nationales et internationales (21).

## Données et modalités du dosage

Les variables démographiques ont été recueillies de manière rétrospective sur un fichier informatique. Le temps 0 (T0) a été fixé dès que l'antibiothérapie a été instaurée pendant le séjour en réanimation. Plusieurs variables biologiques ont également été recueillies : l'hématocrite (%), l'albuminémie (g/L), la lactatémie (mmol/L), la créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ ), la clairance de la créatinine (ml/min) et la clairance de la créatinine indexée à la surface corporelle (CCI, ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), les récentes recommandations Françaises recommandent de calculer la clairance de la créatinine de la façon suivante :  $\text{Ucréat} \times \text{V} / \text{Pcréat}$ , « Ucréat » étant la concentration de la créatinine urinaire (mmol/L) mesurée sur un échantillon d'urine prélevé sur une période d'au moins une heure, « V » le volume urinaire exprimé en mL par unité de temps et « Pcréat » la concentration de la créatinine plasmatique (en  $\mu\text{mol/L}$ ) (22). Le score de gravité simplifié 2 (IGS2) a été recueilli à l'admission en réanimation (23). Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) a été calculé à T0 (24). Le recours à une épuration extra-rénale a également été reporté. La mortalité à 28 jours et la durée moyenne de séjour en réanimation ont été recueillis.

La concentration plasmatique en bêtalactamine a été déterminée à J1 et J5 après le début de la perfusion continue d'antibiotique et comparée à la cible PK-PD. Cette cible était définie par l'atteinte de l'objectif d'un pourcentage de temps pendant lequel la concentration plasmatique totale en bêtalactamine était supérieure à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe incriminé, égal à 100% ( $\%T > 4 \times \text{CMI} = 100\%$ ).

La CMI est un paramètre essentiel pour déterminer si la cible PK-PD est atteinte. L'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) référence la distribution des CMI pour les différents micro-organismes (bactéries et champignons) et les agents

antimicrobiens. Lorsque la CMI n'est pas déterminée spécifiquement pour la souche isolée, l'utilisation d'une CMI critique épidémiologique permet de couvrir l'ensemble des CMI des souches de phénotype sauvage. Il s'agit en Europe de l'ECOFF (EUCAST epidemiological Cut-OFF) correspondant à la CMI la plus élevée des souches sans mécanisme de résistance phénotypiquement exprimé. Dans le cas d'une prescription probabiliste (i.e. documentation bactériologique non encore disponible) ou en cas d'infections non documentées (i.e. absence de prélèvement microbiologique ou prélèvement non contributif), la valeur de l'ECOFF définie par l'EUCAST (25) la plus élevée pour les principales bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée est à utiliser (CMI non spécifique d'espèce). Dans le cas d'une infection documentée, mais avec une CMI de la bactérie identifiée en culture non disponible, l'ECOFF pour cette espèce bactérienne est à considérer (CMI spécifique d'espèce). Lorsque la culture était disponible, une CMI vraie de la souche bactérienne isolée (obtenue par microdilution ou E-test) était utilisée.

Nous avons réalisé le rapport entre la concentration plasmatique de l'antibiotique et la CMI pour définir le ratio d'inhibition (RI) des bêtalactamines par rapport aux souches bactériennes isolées ou suspectées.

Une concentration plasmatique totale de bêtalactamine à l'état d'équilibre entre quatre et huit fois la CMI de la bactérie responsable pour 100 % du temps ( $T \geq 4-8 \times \text{CMI} = 100\%$ ) définissait notre cible PK-PD à atteindre. Les modalités d'atteinte de la cible PK-PD en fonction du statut microbiologique sont représentées sous forme de tableau (tableau annexe 2). Ainsi, nous avons défini les sous-, normo- et sur-dosages en fonction de notre cible PK-PD.

Aucune adaptation thérapeutique en fonction de l'atteinte de la cible PK-PD n'a été réalisée dans notre étude.

## Critères de jugement

L'objectif principal était d'évaluer l'atteinte des cibles PK-PD en fonction du statut microbiologique. L'identification des facteurs discriminants pouvant influencer la survenue de sous- et/ou sur-dosage en bêtalactamine étaient étudiés dans les objectifs secondaires. De plus, nous avons évalué l'évolution des concentrations plasmatiques durant le séjour en réanimation.

Enfin, nous avons comparé l'impact des différentes CMI (vraies et spécifiques d'espèce) dans l'obtention de la cible PK-PD.

## Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en utilisant la moyenne (avec l'écart-type) ou la médiane (avec l'écart interquartile) et comparées à l'aide du t-test ou du test de Mann-Whitney (selon conditions d'application). Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de nombres absolus et de pourcentages. Elles ont été comparées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fischer (selon conditions d'application). L'association entre la cible PK-PD et les facteurs de variabilité potentiels a d'abord été évaluée à l'aide d'une régression logistique univariée. Les facteurs de variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique (condition de sous- et sur-dosage) significatifs dans l'analyse univariée, avec une valeur  $p < 0,05$ , ont été inclus dans l'analyse multivariée. Les odds ratios (OR) sont affichés avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Pour identifier un seuil, une courbe ROC (Receiver operating characteristic) a été construite et des graphiques ROC de sensibilité par rapport à 1-spécificité ont été générés. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS v20. Une valeur « p » inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

De Juin 2018 à Octobre 2019, 72 patients ont été inclus dans l'étude. Le dosage de la concentration plasmatique en bêtalactamine était réalisé à J1 pour l'ensemble des patients de l'étude (Fig. 1). Quarante-sept pourcents (n= 34) des patients avaient un dosage à J5. Le respect du protocole local de perfusion d'antibiotique était de 85%. Cent six dosages plasmatiques ont été réalisés et étudiés (Fig. 2).

Les molécules administrées étaient principalement la pipéracilline/tazobactam (54%, n=39) et le céfotaxime (34%, n=24). La durée médiane de séjour en réanimation était de 11 (6-23) jours. La mortalité à 28 jours était de 18% (n=13). Les caractéristiques des patients sont reportées dans le tableau 1. A l'initiation de l'antibiothérapie, la lactatémie était en moyenne de  $2,2 \pm 2,4$  mmol/l. Le sepsis était principalement dû à une pneumonie (68%, n=49) ou à une infection intra-abdominale (17%, n=12). Une identification microbiologique a été possible chez 49 patients (68%). Les bactéries les plus fréquemment identifiées étaient les entérobactéries (39%, n=28) (Tableau 1). La perfusion de bêtalactamine était majoritairement une antibiothérapie de type probabiliste (65%, n=47).

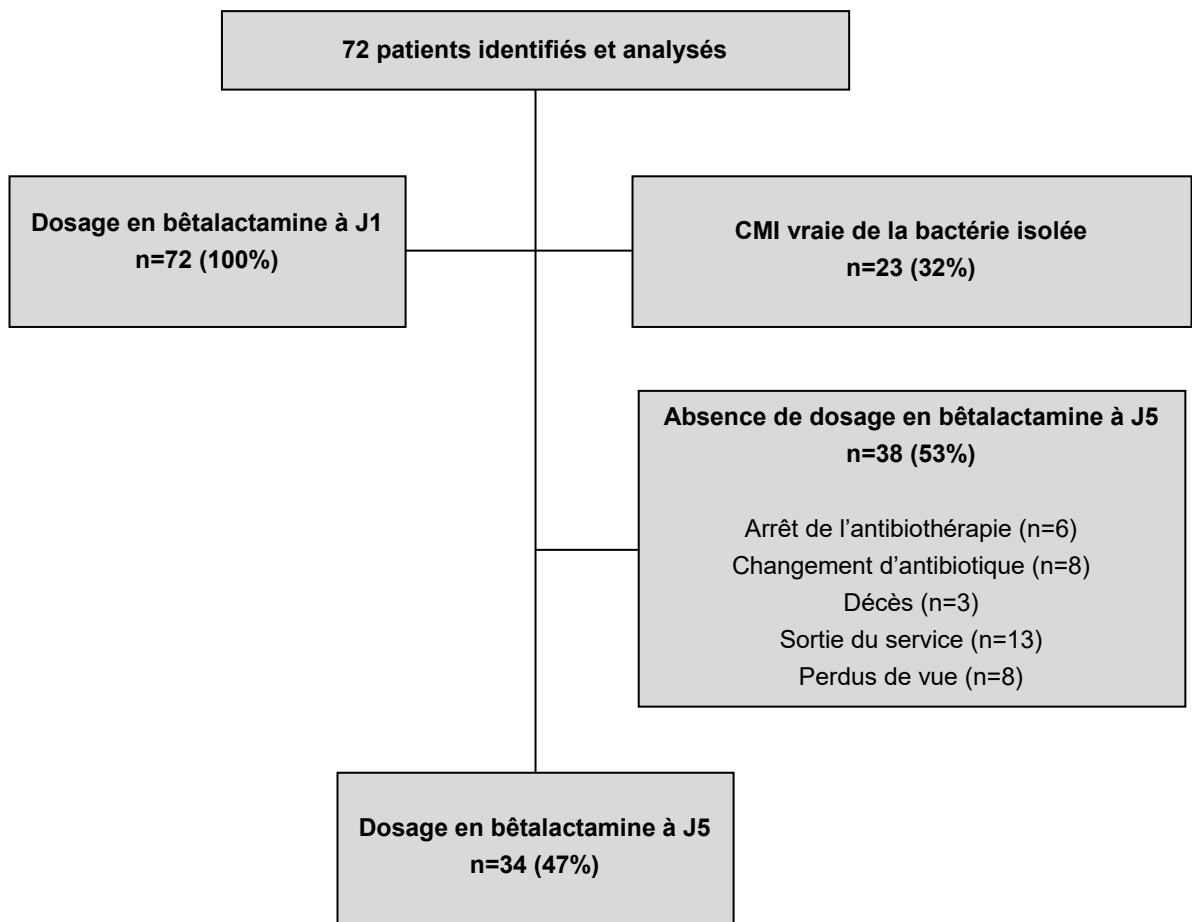


Fig. 1. Diagramme de flux

Tableau 1. **Caractéristiques de la population**

<b>Variables</b>	<b>Cohorte (n=72)</b>
<b>Démographiques</b>	
Age, moyenne $\pm$ ET, années	66 $\pm$ 16
Sexe (masculin), n (%)	41 (57)
Indice de masse corporel, moyenne $\pm$ ET, kg/m <sup>2</sup>	26 $\pm$ 7
Surface corporelle, moyenne $\pm$ ET, m <sup>2</sup>	1,8 $\pm$ 0,2
Score SOFA à T0, moyenne $\pm$ ET	6 $\pm$ 3
IGS2 à l'admission en réanimation, médiane (Q25–Q75)	42 (31-53)
<b>Données biologiques, T0</b>	
Hématocrite, moyenne $\pm$ ET, %	32,2 $\pm$ 5
Albuminémie, moyenne $\pm$ ET, g/L	20,7 $\pm$ 5,2
Lactatémie, moyenne $\pm$ ET, mmol/l	2,2 $\pm$ 2,4
Créatininémie, moyenne $\pm$ ET, $\mu$ mol/L	112 $\pm$ 88
Clairance CKD-EPI, moyenne $\pm$ ET, ml/min	72 $\pm$ 35
Clairance UxV/P, médiane (Q25-Q75), ml/min	65 (28-117)
Clairance indexée UxV/P, médiane (Q25-Q75), ml/min/1.73m <sup>2</sup>	61 (31-106)
<b>Site infectieux, n (%)</b>	
Pulmonaire	49 (68)
Abdominal	12 (17)
Urinaire	6 (8)
Cutanée et tissus mous	1 (1)
Bactériémie	2 (3)
Autres	2 (3)
<b>Identification microbiologique, n (%)</b>	
Entérobactéries	28 (39)
Streptocoques	7 (10)
Staphylocoques	1 (1)
Anaérobies	0 (0)
Pseudomonas	7 (10)
Polymicrobien	4 (5)
Autres	2 (3)
Absence	23 (32)
<b>Défaillance d'organe, n (%)</b>	
Épuration extra-rénale	7 (10)
Drogues vasoactives	38 (53)
<b>Antibiothérapie</b>	
Probabiliste, n (%)	47 (65)
A l'admission, n (%)	42 (58)
Délai entre l'admission et le début de l'antibiothérapie, médiane (Q25-Q75)	5 (3-13)

Valeurs exprimées en nombre (%), moyenne  $\pm$  ET et médiane (Q25-Q75). SOFA. Sepsis-related Organ Failure Assessment, IGS2. Indice de Gravité Simplifié 2, Clairance de la créatinine indexée à la surface corporelle.



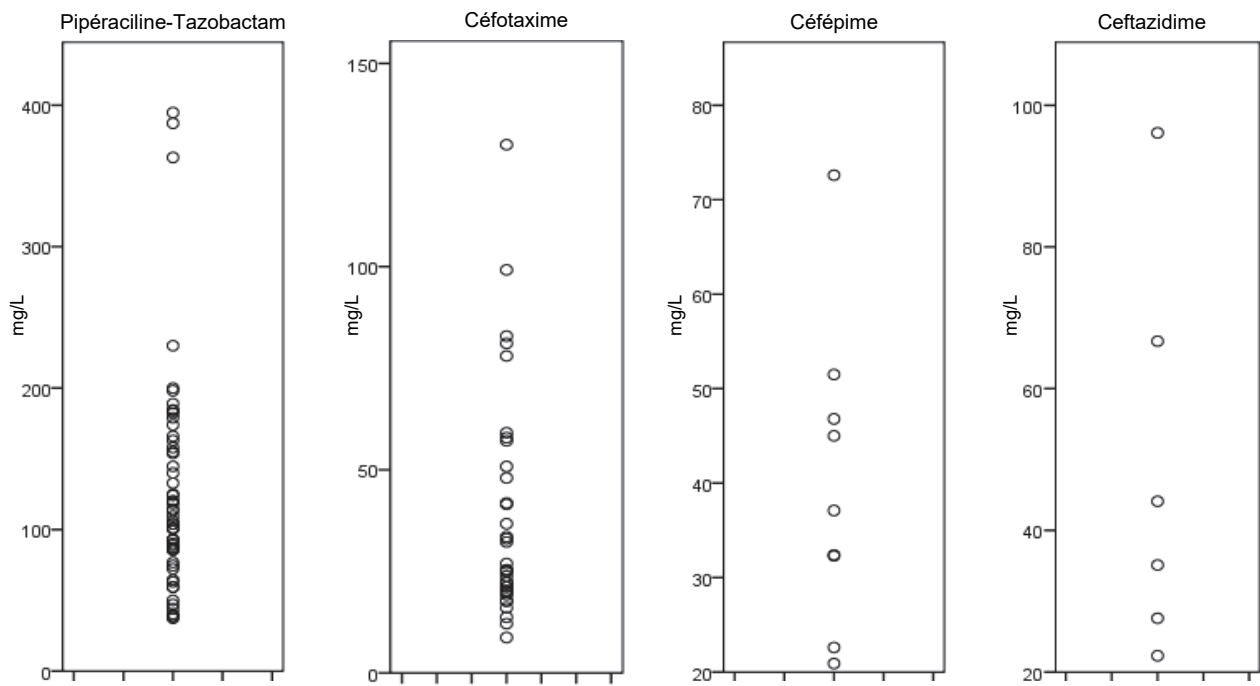


Fig. 2. Distribution des concentrations plasmatiques observées en bêta lactamine à J1 et J5. Chaque point correspond à un dosage plasmatique observé

L'atteinte de la cible PK-PD en fonction du statut microbiologique à J1 et J5 est représentée par la figure 3. Plus de 60% des patients étaient normo-dosés à J1 après identification microbiologique (CMI spécifique d'espèce) et utilisation de la CMI vraie (Fig. 3). Une diminution significative des patients sous-dosés était observée entre le traitement de type probabiliste (CMI non spécifique) et une fois l'identification microbiologique effectuée (CMI spécifique d'espèce et CMI vraie) à J1 et J5 : 30% vs 12% et 26% vs 14%, respectivement (Fig. 3). L'évolution des concentrations plasmatiques en bêta lactamine entre J1 et J5 est représentée sur la figure 4. Dix-sept (77%) des 22 patients normo-dosés à J1 étaient également normo-dosés à J5 (Fig. 4).

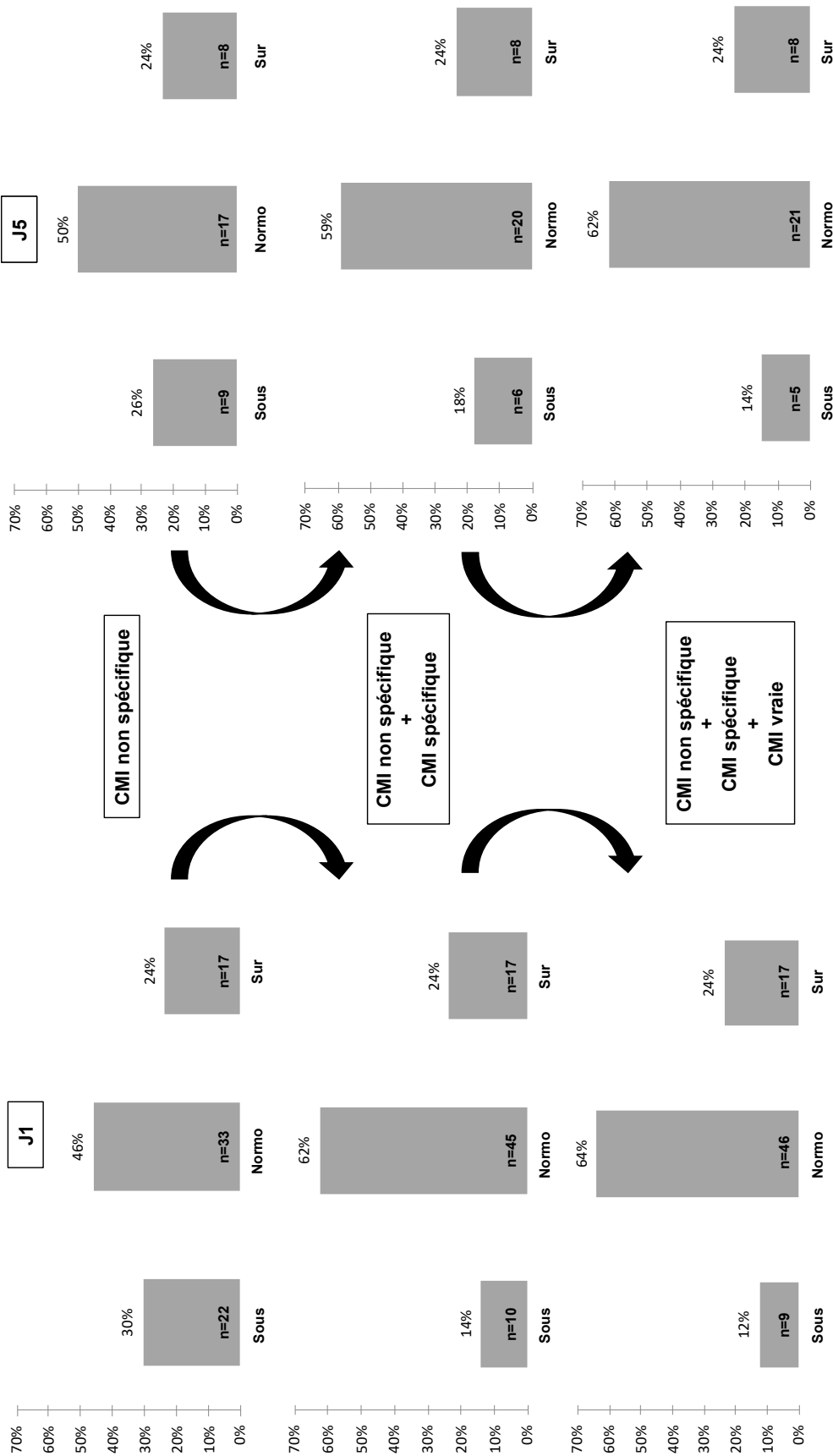


Fig. 3. Cible PK-PD en fonction du statut microbiologique. Sous, Sous-dosage, Normo, Normo-dosage, Sur, Sur-dosage

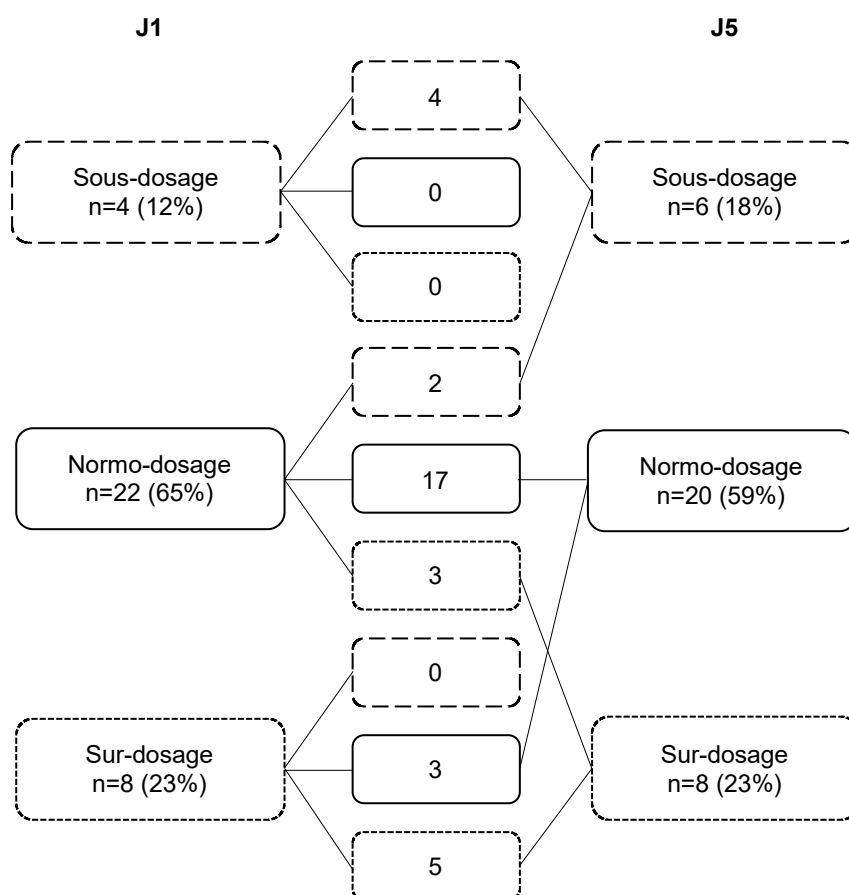


Fig. 4. Evolution des cibles PK-PD entre J1 et J5 après documentation microbiologique. (CMI spécifique et non spécifique d'espèce ECOFF, CMI vraie exclue)

Ensuite, nous avons effectué une analyse univariée et multivariée comme décrite ci-dessus afin de déterminer les facteurs pertinents pouvant expliquer la survenue d'un sous- ou sur-dosage plasmatique en bêtalactamine. L'analyse univariée est présentée dans le tableau 2. A T0, l'analyse multivariée a montré que la CCI (OR, 0.96 [95% IC, 0.92–0.99];  $p=0.011$ ) était le facteur de risque indépendant associé à un sur-dosage (AUC à 89% [79–99%,  $p < 0.001$ ]). Pour prédire un sur-dosage plasmatique, le meilleur seuil pour la CCI était strictement inférieur à 48 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (sensitivité (Se) : 92%, spécificité (Sp) : 77%, valeur prédictive positive (VPP) : 55%, valeur prédictive négative (VPN) : 97% et index de Youden : 0.69) (Fig. S1). Nous n'avons pas isolé de facteur de risque indépendant en ce qui concerne la prédiction d'un sous-dosage plasmatique dans l'analyse multivariée.

Enfin, nous avons étudié 23 patients (32%) pour lesquels une CMI vraie de la souche bactérienne isolée était disponible. Nous avons observé que le RI de la CMI vraie était plus élevé que le RI de la CMI spécifique d'espèce (Fig. 5).

Tableau 2. Analyse univariée pour le sous et sur-dosage des concentrations plasmatiques en bêtalactamine

Variables	OR (IC 95%)	<i>p</i> value
<b>Condition: sous-dosage en bêtalactamine</b>		
IMC	1,03 (0,95-1,12)	0,478
Surface corporelle	0,72 (0,05-10,2)	0,811
IGS2	0,93 (0,87-0,99)	<b>0,021</b>
SOFA	0,54 (0,35-0,82)	<b>0,003</b>
Bilan hydrique	0,99 (0,99-1,01)	0,584
Hématocrite	1,09 (0,96-1,25)	0,171
Albuminémie	1,30 (0,97-1,73)	0,076
Créatininémie	0,98 (0,96-1,01)	0,078
Clairance de la créatinine (CKD-EPI)	1,04 (1,01-1,07)	<b>0,003</b>
Clairance de la créatinine indexée UxV/P	1,04 (1,01-1,08)	<b>0,047</b>
<b>Condition: sur-dosage en bêtalactamine</b>		
IMC	0,91 (0,82-1,00)	0,060
Surface corporelle	0,12 (0,01-1,16)	0,067
IGS2	1,03 (0,99-1,07)	0,074
SOFA	1,34 (1,09-1,63)	<b>0,005</b>
Bilan hydrique	1,36 (1,08-1,63)	<b>0,010</b>
Hématocrite	0,87 (0,77-0,99)	<b>0,037</b>
Albuminémie	0,94 (0,84-1,06)	0,336
Créatininémie	1,02 (1,01-1,03)	<b>0,006</b>
Clairance de la créatinine (CKD-EPI)	0,96 (0,94-0,98)	<b>0,001</b>
Clairance de la créatinine indexée UxV/P	0,95 (0,92-0,98)	<b>0,004</b>
EER	11 (1,9-64)	<b>0,007</b>

IMC. Indice de Masse Corporelle, SOFA. Sepsis-related Organ Failure Assessment, IGS2. Indice de Gravité Simplifié 2, EER. Épuration extra-rénale

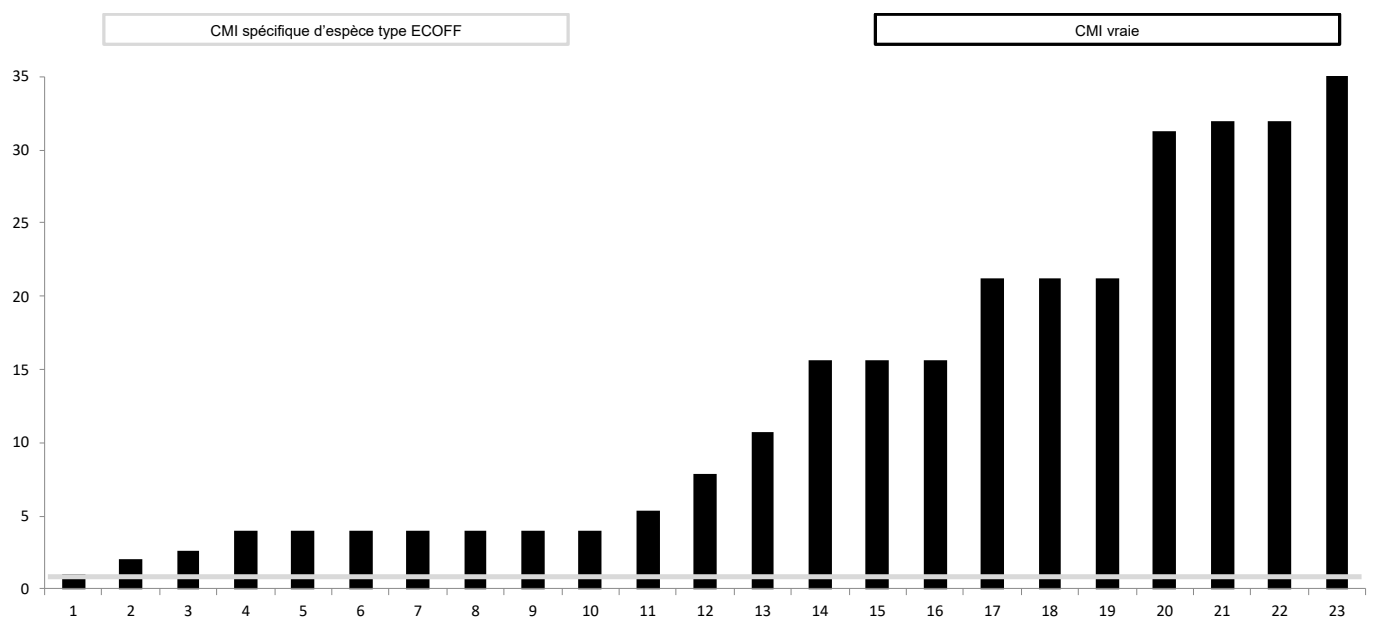


Fig. 5. Comparaison du ratio d'inhibition (RI) en fonction du type de CMI utilisé: CMI vraie ou CMI spécifique d'espèce (ECOFF) pour chaque patient. La ligne grise correspond au RI de la CMI spécifique d'espèce (ECOFF) (=1). L'histogramme représente le multiple du RI de la CMI spécifique (k x RI CMI spécifique) pour la CMI vraie (de 1 à 62). Chaque histogramme représente chaque patient avec une CMI vraie disponible. CMI. Concentration minimale inhibitrice. ECOFF. EUCAST Epidemiological Cut-OFF

## Discussion

Notre étude a analysé l'impact de différents facteurs de variabilité dans l'atteinte des cibles PK-PD au cours d'une perfusion continue en bêtalactamine chez les patients de réanimation. La perfusion continue en bêtalactamine permet dans notre étude une atteinte plus aisée des cibles PK-PD. De plus, la connaissance du statut microbiologique apparaît comme un atout dans l'atteinte de ces mêmes cibles. Nous avons mis en évidence que la CCI était un facteur indépendant associé au sur-dosage en bêtalactamine. Enfin, nous avons observé un écart significatif entre le RI avec la CMI spécifique d'espèce (ECOFF) et la CMI vraie.

Nos résultats sont conformes à ceux rapportés dans la littérature. Plusieurs études retrouvent une amélioration de l'atteinte des cibles PK-PD avec l'administration continue de bêtalactamine ainsi qu'une meilleure guérison clinique chez les patients de réanimation (9,17,26). Un essai randomisé sur la perfusion continue de céfotaxime chez des patients de réanimation a montré un taux de normo-dosage de 90 % contre 50 % pour la perfusion intermittente (27). L'étude BLISS (Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis) a retrouvé une meilleure guérison clinique à 14 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie et une augmentation significative du nombre de jours sans ventilation mécanique dans le groupe de patients ayant reçu une perfusion continue en bêtalactamine (17). La méta-analyse réalisée par Roberts et al. en 2016, a montré une amélioration significative de la guérison clinique chez les patients traités par perfusion continue en bêtalactamine en réanimation (RR 1,40 [1,05-1,87]) (28). La méta-analyse la plus récente menée par Lee et al, qui comprenait 13 essais contrôlés randomisés portant sur des patients en soins intensifs souffrant d'infections respiratoires, a montré une amélioration en termes de guérison clinique chez les patients septiques et chez les patients à haut risque de mortalité bénéficiant d'une perfusion continue en bêtalactamine (29). De plus, l'administration d'une perfusion prolongée de pipéracilline/tazobactam a été associée à une réduction de la mortalité dans diverses cohortes de patients de réanimation (30).

La réalisation de dosage plasmatique pour la surveillance de la perfusion de bêtalactamine semble être un outil pertinent pour optimiser l'atteinte de la cible PK-PD (14,31). Le dosage plasmatique en bêtalactamine est facilement réalisable au lit du patient avec une visualisation plus fine de l'index thérapeutique en termes de pharmacologie (32). Richter et al. ont montré que l'utilisation de dosage plasmatique pour la perfusion continue de bêtalactamine était un moyen efficace pour améliorer l'atteinte des cibles PK-PD (33).

L'identification microbiologique au cours de la perfusion continue en bêtalactamine améliore l'atteinte de la cible PK-PD chez les patients de réanimation. Nous avons observé dans notre étude un RI moyen significativement plus élevé chez les patients ayant une identification microbiologique avec de surcroît une CMI sensiblement plus basse. Une méta-analyse a mis en évidence une amélioration significative de la guérison clinique grâce à la perfusion continue chez des patients de réanimation atteints de pneumonie nosocomiale à bactéries à Gram négatif (BGN) (34). De plus, la perfusion continue de bêtalactamine pour traiter une infection à BGN non fermentant a amélioré la survie globale des patients (28).

Les infections acquises en réanimation sont fréquemment dues à des bactéries résistantes et exposent à un risque élevé d'échec thérapeutique (2). Elles sont, de façon indépendante, associées à un risque de mortalité plus élevée que les infections communautaires. L'identification des microorganismes responsables est d'autant plus importante si celui-ci a développé une résistance aux antibiotiques. Ainsi, la réalisation d'un dosage plasmatique peut aider le clinicien dans sa prise en charge initiale pour la prescription d'une perfusion continue en bêtalactamine (14).

En présence d'une identification microbiologique, une CMI vraie était réalisée dès que cela a été possible. Le choix de l'antibiothérapie en fonction du germe suspecté et/ou retrouvé ainsi que la modalité d'administration de celui-ci sont essentiels pour obtenir une guérison clinique

et une probable éradication microbiologique (35). Dans la plupart des études, la valeur de la CMI utilisée pour définir la cible PK-PD est une estimation basée sur la CMI la plus défavorable parmi les bactéries sensibles (ECOFF CMI non spécifique d'espèce), comme décrit ci-dessus (17). Ainsi, la connaissance de la CMI vraie pourrait avoir un réel impact sur la gestion des antibiotiques en réanimation. Nous avons observé un écart important entre le RI de la CMI vraie par rapport à celui de la CMI spécifique type ECOFF (et de surcroît non spécifique). Woksepp et al. ont montré la même différence entre l'utilisation de la CMI vraie et de la CMI de l'ECOFF pour l'atteinte de la cible PK-PD au cours d'une perfusion continue en bêtalactamine chez des patients de réanimation (36). Ainsi, l'utilisation des CMI type ECOFF pour définir la cible PK-PD peut surestimer la proportion de patients sous-dosés en bêtalactamine. D'autre part, cette approche peut être bénéfique dans la diminution des phénomènes de résistance aux antibiotiques (37).

La CCI était un facteur significatif de variabilité PK-PD au cours de la perfusion continue en bêtalactamine. Les bêtalactamines sont des antibiotiques hydrophiles dont l'élimination est principalement rénale. C'est pourquoi la clairance rénale des bêtalactamines peut être considérablement réduite en cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) (38). Gonçalves-Pereira et al, ont montré une corrélation entre la clairance des bêtalactamines et la clairance de la créatinine chez les patients de réanimation (39). La fonction rénale et l'épuration extra-rénale sont les principaux déterminants de la concentration plasmatique obtenue en bêtalactamine (33). Les récentes recommandations françaises recommandent de déterminer le DFG en calculant la CCI au début du traitement par bêtalactamine afin d'aider le clinicien à obtenir des concentrations plasmatiques adaptées (14). Bien que le risque de sur-dosage en bêtalactamine est une réalité, il a été suggéré que cette situation pourrait compenser les



autres facteurs contribuant au sous-dosage fréquemment observé chez les patients de réanimation et augmenter ainsi la probabilité d'atteindre la cible PK-PD (40).

Cette étude présente plusieurs limites. Dans un premier temps, les données basées sur les paramètres biologiques présentent de nombreuses sources d'erreurs pré-analytiques. Afin de faciliter son utilisation dans la pratique clinique quotidienne nous avons utilisé la concentration plasmatique totale de l'antibiotique à l'état d'équilibre. Le pourcentage de la fraction liée aux protéines étant très faible pour ces molécules hydrophiles, elle a peu d'impact sur les dosages plasmatiques. Notre étude était rétrospective et monocentrique avec un effectif limité. Cela peut expliquer les données contradictoires avec les études précédemment rapportées. Nous n'avons pas pu identifier de facteur pertinent associé à un sous-dosage en bêtalactamine. Plusieurs variables ont été identifiées dans la littérature : l'obésité, l'hypoalbuminémie et l'hyperclairance rénale (HCR) (41–43). Dans notre étude, nous avons observé que le nombre de patients sous-dosés en bêtalactamine par rapport à la cible PK-PD fixée était inférieur à 15 %. Nous pouvons expliquer cela par la présence d'une gravité clinique élevé dans notre population (score IGS2 médian à 42) qui peut exacerber les facteurs de variabilité PK, avec notamment une dysfonction rénale associée. Dans ces conditions, nous ne pouvons pas mettre en évidence de facteur pertinent pour prédire un sous-dosage en bêtalactamine. De plus, 17 % de notre population était en HCR, ce qui est plus faible que dans la littérature. L'HCR peut affecter jusqu'à 40 % des patients septiques en réanimation (43). Enfin, nous n'avons pas exploré les effets secondaires d'un sur-dosage en bêtalactamine. Les recommandations françaises suggèrent qu'il est inutile, voire dangereux, de dépasser des concentrations plasmatiques en bêtalactamine supérieures à huit fois la CMI (c'est-à-dire  $\%T > 8 \times \text{CMI}$ ). Ainsi, l'obtention d'une CMI vraie pourrait conduire à réduire la posologie des bêtalactamines en réanimation.

## Conclusion

En conclusion, notre étude identifie le dosage plasmatique, la documentation microbiologique, la CCI et la CMI vraie comme étant les acteurs essentiels dans l'obtention des cibles PK-PD au cours de la perfusion continue en bêtalactamine. Cela confirme la nécessité d'une prise en charge individualisée en ce qui concerne l'administration de bêtalactamine en réanimation.

## Annexes

Tableau annexe 1. Modalités d'administration des bêta-lactamines

Antibiotiques	Dose de charge	Posologie standard ou EER	Posologie IRA modérée (Clr=30-50mL/min)	Posologie anurie/ IRA sévère (Clr<30mL/min)
<b>Pipéracilline/Tazobactam</b>	4g	8g/50mL Vitesse : 4.2mL/h <b>16g/24h</b>	6g/50mL Vitesse : 4.2mL/h <b>12g/24h</b>	4g/50mL Vitesse : 4.2mL/h <b>8g/24h</b>
<b>Céfotaxime</b>	2g	2g/50mL Vitesse : 6.3mL/h <b>6g/24h</b>	2g/50mL Vitesse : 6.3mL/h <b>6g/24h</b>	2g/50mL Vitesse : 2.1mL/h <b>2g/24h</b>
<b>Ceftazidime</b>	2g	2g/50mL Vitesse : 6.3mL/h <b>6g/24h</b>	1g/50mL Vitesse : 8.4mL/h <b>4g/24h</b>	0.5g/50mL Vitesse : 8.4mL/h <b>2g/24h</b>
<b>Céfépime</b>	2g	2g/50mL Vitesse : 6.3mL/h <b>6g/24h</b>	1g/50mL Vitesse : 6.3mL/h <b>3g/24h</b>	1g/50mL Vitesse : 4.2mL/h <b>2g/24h</b>

IRA. Insuffisance rénale aiguë, Clr. Clairance de la créatinine (CKD-EPI), EER. Épuration extra-rénale

Tableau annexe 2. Cibles PK-PD en fonction du statut microbiologique

	Concentrations cibles recommandées		CMI seuil non spécifique d'espèce considérée
	Infection documentée	Infection non documentée	
<b>Pipéracilline</b>	Ceq ≥ 4x CMI Ceq < 160mg/L	Ceq 80 - 160 mg/L	16 mg/L (ECOFF P. aeruginosa)
<b>Céfotaxime</b>	Ceq ≥ 4x CMI Ceq < 60mg/L	Ceq 25 - 60 mg/L	4 mg/L (ECOFF S. aureus)
<b>Ceftazidime</b>	Ceq ≥ 4x CMI Ceq < 80mg/L	Ceq 35 - 80 mg/L	8 mg/L (ECOFF P. aeruginosa)
<b>Céfépime</b>	Ceq ≥ 4x CMI Ceq < 35mg/L	Ceq 5 - 35 mg/L	1 mg/L (ECOFF Entérobactéries)

Ceq. Concentration plasmatique totale à l'état d'équilibre, CMI. Concentration minimale inhibitrice

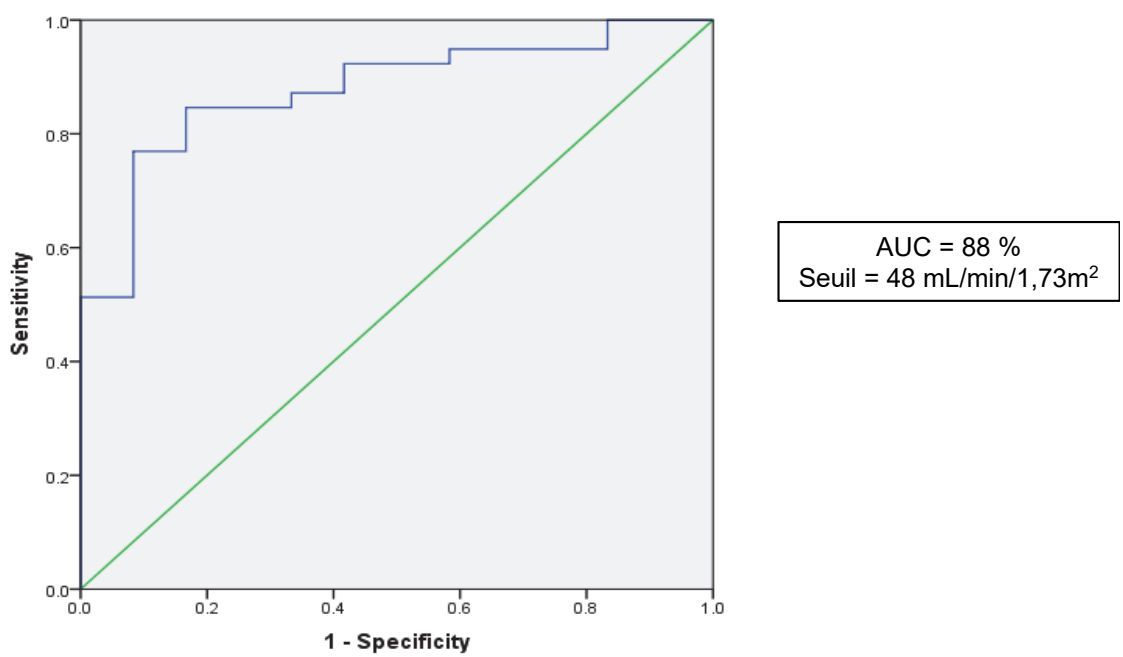


Fig. S1. Courbe ROC de l'analyse de la clairance de la créatinine indexée UxV/P pour prédire un surdosage en bêtalactamine

## Références

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 2016;193(3):259-72.
2. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 21 avr 2020;323(15):1478-87.
3. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323.
4. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med*. févr 2003;31(2):462-7.
5. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. juill 2002;122(1):262-8.
6. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. juin 2006;34(6):1589-96.
7. SPF. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte : Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2017 [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: [/import/surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte-reseau-rea-raisin-france-resultats-2017](#)
8. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients: Clinical Pharmacokinetics. *févr 2011;50(2):99-110*.
9. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clinical Infectious Diseases*. 15 avr 2014;58(8):1072-83.
10. Goncalves-Pereira J, Paiva J-A. Dose modulation: a new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? *J Crit Care*. août 2013;28(4):341-6.
11. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. déc 2015;39(9):563-72.
12. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*. 12 févr 2010;70(3):313-33.

13. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, de Rosa F, Ramirez P, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect.* mars 2015;70(3):213-22.
14. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 29 mars 2019;23(1):104.
15. Veiga RP, Paiva J-A. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care.* déc 2018;22(1):233.
16. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother.* janv 2016;71(1):196-207.
17. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine.* oct 2016;42(10):1535-45.
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine.* mars 2017;43(3):304-77.
19. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* oct 2014;40(10):1399-408.
20. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect.* juill 2016;46(5):242-68.
21. Leone M, Constantin J-M, Dahyot-Fizelier C, Duracher-Gout C, Joannes-Boyau O, Langeron O, et al. French intensive care unit organisation. *Anaesth Crit Care Pain Med.* déc 2018;37(6):625-7.

22. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care*. déc 2016;6(1):48.
23. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
25. EUCAST: EUCAST [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.eucast.org/>
26. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. A protocol for a multicentre randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: the BLING II study. *Crit Care Resusc*. sept 2013;15(3):179-85.
27. Aardema H, Bult W, van Hateren K, Dieperink W, Touw DJ, Alffenaar J-WC, et al. Continuous versus intermittent infusion of cefotaxime in critically ill patients: a randomized controlled trial comparing plasma concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 2020;75(2):441-8.
28. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 sept 2016;194(6):681-91.
29. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. avr 2018;43(2):155-70.
30. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis\*. *Critical Care Medicine*. févr 2018;46(2):236-43.
31. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2010;36(4):332-9.
32. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2018;73(11):3087-94.

33. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection*. déc 2019;47(6):1001-11.
34. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother*. juin 2016;48(2):81-90.
35. Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. nov 2017;43(11):1602-12.
36. Woksepp H, Hällgren A, Borgström S, Kullberg F, Wimmerstedt A, Oscarsson A, et al. High target attainment for  $\beta$ -lactam antibiotics in intensive care unit patients when actual minimum inhibitory concentrations are applied. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2017;36(3):553-63.
37. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs*. avr 2018;78(6):621-41.
38. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol*. févr 2005;45(2):168-76.
39. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care*. 2011;15(5):R206.
40. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126.
41. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2016;47(4):259-68.
42. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2002;71(3):115-21.
43. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol*. oct 2015;24:1-6.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.**



## Résumé

**Introduction :** Les patients de réanimation présentent de nombreuses particularités pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) entraînant des risques de sous- ou sur-dosage en bêtalactamine. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt de la perfusion continue en bêtalactamine associée à l'identification microbiologique dans l'atteinte de la cible PK-PD chez les patients de réanimation. De plus, nous avons analysé l'impact de différents facteurs de variabilité PK-PD sur l'atteinte de cette cible.

**Méthodes :** Avec l'approbation du comité d'éthique de la SFAR, nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique incluant 4 bêtalactamines : pipéracilline/tazobactam, céfotaxime, céfépime et ceftazidime. Étaient éligibles tous les patients en sepsis qui recevaient en perfusion continue une des quatre bêtalactamines pendant leur séjour en réanimation. La concentration plasmatique en bêtalactamine a été déterminée à J1 et J5 après le début de la perfusion continue d'antibiotique. Notre critère de jugement principal était l'atteinte de la cible PK-PD définie par la concentration plasmatique totale en bêtalactamine à l'état d'équilibre entre quatre et huit fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie responsable pour 100 % du temps ( $T \geq 4-8 \times \text{CMI} = 100\%$ ). Lorsque la culture était disponible, une CMI vraie de la souche bactérienne isolée était utilisée.

**Résultats :** Soixante-douze patients ont été inclus. Cent six dosages plasmatiques ont été réalisés et étudiés. La perfusion de bêtalactamine était majoritairement une antibiothérapie de type probabiliste (65%). Plus de 60% des patients étaient normo-dosés à J1 après identification microbiologique et utilisation de la CMI vraie. Dix-sept (77%) des 22 patients normo-dosés à J1 l'étaient également à J5. A T0, l'analyse multivariée a montré que la clairance de la créatinine indexée (CCI) (OR, 0.96 [95% IC, 0.92–0.99];  $p=0.011$ ) était le facteur de risque indépendant associé à un sur-dosage (AUC à 89% [79–99%,  $p < 0.001$ ]). Pour prédire un sur-dosage plasmatique, le meilleur seuil pour la CCI était strictement inférieur à 48 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Se : 92%, Sp : 77%, VPP : 55%, VPN : 97%). Enfin, nous avons observé que le ratio d'inhibition (RI) de la CMI vraie était plus élevé que le RI de la CMI spécifique d'espèce.

**Conclusion :** Le dosage plasmatique, la documentation microbiologique, la CCI et la CMI vraie sont les acteurs essentiels dans l'obtention des cibles PK-PD au cours de la perfusion continue en bêtalactamine.

**Mots-clés :** sepsis, réanimation, bêtalactamines, cible PK-PD, concentration minimale inhibitrice vraie, clairance de la créatinine.