



HAL
open science

Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques. Focus sur l'association pipéracilline/tazobactam chez des patients de réanimation présentant un sepsis

Tanguy Leroux

► To cite this version:

Tanguy Leroux. Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques. Focus sur l'association pipéracilline/tazobactam chez des patients de réanimation présentant un sepsis. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03212118

HAL Id: dumas-03212118

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03212118>

Submitted on 29 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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTÉ – Département PHARMACIE

Année 2020

N°

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2020

Par

Tanguy LEROUX

Né le 11 février 1994 à Saint-Lô

**Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques :
Focus sur l'association piperacilline/tazobactam chez des
patients de réanimation présentant un sepsis.**

Directeur de thèse : Dr. Fabien LAMOUREUX

Président du Jury : Pr. Fabienne TAMION

Membres du jury : Pr. Martine PESTEL-CARON

Dr. Julien WILS

Dr. Laurent IMBERT



***“VARIABILITÉ PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIBIOTIQUES :
FOCUS SUR L'ASSOCIATION PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM
CHEZ DES PATIENTS DE RÉANIMATION PRÉSENTANT UN SEPSIS.”***

DOYEN :

Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent
donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.**

Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Table des matières

LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	20
1 LE SEPSIS EN REANIMATION	21
1.1 ÉPIDEMIOLOGIE	21
1.2 ANCIENNES DEFINITIONS	23
1.3 NOUVELLES DEFINITIONS	25
1.3.1 <i>Sepsis</i>	25
1.3.2 <i>Choc septique</i>	26
1.4 PHYSIOPATHOLOGIE DU SEPSIS	28
1.4.1 <i>Reconnaissance du pathogène par l'hôte</i>	28
1.4.2 <i>Hypercoagulabilité</i>	28
1.4.3 <i>Défaillance macrocirculatoire</i>	29
1.4.4 <i>Défaillance microcirculatoire</i>	29
1.4.5 <i>Métabolisme oxydatif cellulaire</i>	30
1.4.6 <i>Hypoxie tissulaire et cellulaire</i>	30
1.4.7 <i>Défaillance d'organes</i>	31
1.5 PRISE EN CHARGE DU SEPSIS EN REANIMATION.....	32
1.5.1 <i>Réanimation initiale</i>	32
1.5.2 <i>Correction du déficit volémique</i>	32
1.5.3 <i>Traitement vasopresseur</i>	33
1.5.4 <i>Traitement inotrope</i>	33
1.5.5 <i>Apport d'oxygène</i>	33
1.5.6 <i>Sédation et analgésie</i>	33
1.5.7 <i>Monitoring</i>	34
1.5.8 <i>Antibiothérapie</i>	35
2 PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE DES ANTIBIOTIQUES	37
2.1 PHARMACOCINETIQUE	37
2.1.1 <i>Absorption</i>	37
2.1.2 <i>Distribution</i>	38
2.1.3 <i>Élimination</i>	39
2.2 PHARMACODYNAMIE.....	39
2.3 INDICES PK/PD	40
2.3.1 <i>Quotient inhibiteur</i>	41
2.3.2 <i>Surface sous la courbe inhibitrice</i>	41
2.3.3 <i>Temps passé au-dessus de la CMI</i>	41
2.4 VARIABILITE PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION	44
2.4.1 <i>Variabilité d'absorption</i>	44
2.4.2 <i>Variabilité de distribution</i>	44
2.4.3 <i>Variabilité du métabolisme</i>	46
2.4.4 <i>Variabilité d'élimination</i>	47
2.4.5 <i>Cas particulier du patient obèse</i>	47
3 ANTIBIOTHERAPIE PAR BETALACTAMINES : FOCUS SUR LA PIPERACILLINE/TAZOBACTAM	49
3.1 LES BETALACTAMINES	49
3.1.1 <i>Historique</i>	49
3.1.2 <i>Mode d'action des bêta-lactamines</i>	50
3.1.3 <i>Développement de nouvelles bêta-lactamines face à l'émergence de résistances</i>	51
3.1.4 <i>Différentes familles de bêta-lactamines</i>	54
3.1.4.1 <i>Les pénicillines</i>	54
3.1.4.2 <i>Les céphalosporines</i>	54
3.1.4.3 <i>Les monobactames</i>	55
3.1.4.4 <i>Les carbapénèmes</i>	55
3.1.4.5 <i>Les inhibiteurs de bêta-lactamases</i>	55

3.2	FOCUS SUR L'ASSOCIATION PIPERACILLINE/TAZOBACTAM.....	58
3.2.1	<i>Caractéristiques générales</i>	58
3.2.2	<i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	59
3.2.3	<i>Effets indésirables</i>	59
3.2.4	<i>Posologie et utilisation en réanimation</i>	60
4	ÉTUDE CLINIQUE DE LA VARIABILITE PK DE LA PIPERACILLINE/TAZOBACTAM.....	61
4.1	CONTEXTE CLINIQUE.....	61
4.2	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	61
4.3	MATERIELS ET METHODES.....	62
4.3.1	<i>Exploitation des données du protocole OPT-TAZ</i>	62
4.3.2	<i>Groupe d'étude</i>	62
4.3.3	<i>Schéma thérapeutique</i>	62
4.3.4	<i>Prélèvements réalisés</i>	63
4.3.5	<i>Nature des échantillons</i>	63
4.3.6	<i>Dosage des concentrations plasmatiques</i>	63
4.3.7	<i>Analyses microbiologiques</i>	64
4.3.8	<i>Visites</i>	64
4.3.9	<i>Calcul des ASC</i>	65
4.3.10	<i>Analyses statistiques</i>	65
4.3.11	<i>Pharmacocinétique de population</i>	65
4.4	RESULTATS.....	66
4.4.1	<i>Description de la population de patients</i>	66
4.4.2	<i>Caractéristiques des infections</i>	68
4.4.3	<i>Paramètres cliniques</i>	70
4.4.3.1	<i>Ventilation Invasive</i>	70
4.4.3.2	<i>Dobutamine</i>	70
4.4.3.3	<i>Noradrénaline ou adrénaline</i>	70
4.4.3.4	<i>Score de Glasgow</i>	70
4.4.4	<i>Paramètres biologiques</i>	72
4.4.4.1	<i>Créatinine, urée</i>	72
4.4.4.2	<i>Clairance de la créatinine</i>	72
4.4.4.3	<i>Albumine et protides</i>	73
4.4.4.4	<i>Plaquettes</i>	73
4.4.4.5	<i>CRP, fibrinogène, lactates</i>	73
4.4.5	<i>Évaluation de la variabilité d'exposition à la pipéracilline</i>	76
4.4.5.1	<i>Aire sous la courbe des concentrations sériques</i>	77
4.4.5.2	<i>Concentrations résiduelles</i>	78
4.4.6	<i>Évaluation de la variabilité des paramètres PK de la pipéracilline</i>	81
4.4.6.1	<i>Volume de distribution et T_{1/2} de la pipéracilline</i>	81
4.4.7	<i>Association entre l'exposition à la pipéracilline et les variables démographiques, cliniques et biologiques</i>	82
4.4.7.1	<i>Influence de la clairance rénale</i>	83
4.4.7.2	<i>Influence de l'IMC</i>	85
4.4.7.3	<i>Influence de la concentration plasmatique d'albumine</i>	86
4.4.7.4	<i>Influence de la Ventilation Invasive (VI)</i>	87
4.4.8	<i>Évaluation de la pharmacodynamie de la pipéracilline dans la population étudiée</i>	88
4.4.9	<i>Pharmacocinétique du Tazobactam</i>	90
4.4.10	<i>Création d'un modèle pharmacocinétique de population prédictif des concentrations sériques de pipéracilline</i>	94
4.5	DISCUSSION.....	97
4.5.1	<i>Description de la population de patients</i>	97
4.5.2	<i>Évaluation de la variabilité d'exposition de la pipéracilline</i>	100
4.5.3	<i>Évaluation de la variabilité des paramètres PK de la pipéracilline</i>	100
4.5.4	<i>Association entre l'exposition à la pipéracilline et les variables démographiques, cliniques et biologiques</i>	101
4.5.5	<i>Pharmacocinétique du tazobactam</i>	102
4.5.6	<i>Modèle pharmacocinétique de population, prédictif des concentrations de pipéracilline</i>	103
5	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	104
6	ANNEXES.....	105
7	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	107

Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS ETATS SEPTIQUES – ANCIENNES DEFINITIONS (1991 A 2002).	24
FIGURE 2: ALGORITHME POUR L'IDENTIFICATION DES PATIENTS ATTEINTS DE SEPSIS/CHOC SEPTIQUE.	27
FIGURE 3 : MICROCIRCULATION SUBLINGUALE. A : PATIENT AU COURS D'UN SEPSIS. B : VOLONTAIRE SAIN.	30
FIGURE 4 : PHYSIOPATHOLOGIE DU SEPSIS.	31
FIGURE 5 : PRISE EN CHARGE D'UNE PATIENTE EN REANIMATION.....	34
FIGURE 6 : DELAI D'INITIATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE ET SURVIE. KUMAR ET AL., CRIT CARE MED 2006.	35
FIGURE 7 : LOGIGRAMME DE LA REGLE 6R POUR LE TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX DU SEPSIS.	36
FIGURE 8 : COURBE PHARMACOCINETIQUE.	37
FIGURE 9 : CINETIQUES DE BACTERICIDE D'ANTIBIOTIQUES CONCENTRATION ET TEMPS-DEPENDANTS.	40
FIGURE 10 : INDICES PK/PD DES ANTI-INFECTIEUX.	42
FIGURE 11 : MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION ET LEUR IMPACT PK/PD SUR LES ANTIBIOTIQUES. D'APRES UDY ET AL.	48
FIGURE 12 : ALEXANDER FLEMING	49
FIGURE 13 : CYCLE BETALACTAME.	50
FIGURE 14 : SCHEMA DE LA PAROI BACTERIENNE.	50
FIGURE 15 : INHIBITION DE L'ASSEMBLAGE DU PEPTIDOGLYCANE.	51
FIGURE 16 : CIBLES ET MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES.	52
FIGURE 17 : REPRESENTANTS DE LA FAMILLE DES ANTIBIOTIQUES.....	56
FIGURE 18 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PIPERACILLINE ET DU TAZOBACTAM.	58
FIGURE 19 : FLACON DE PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4G/500MG.	60
FIGURE 20 : EVOLUTION DES CONCENTRATIONS SERIQUES DE PIPERACILLINE MESUREES LORS DE LA PREMIERE INJECTION CHEZ LES 20 PREMIERS PATIENTS INCLUS DANS LE PROTOCOLE OPT-TAZ.	76
FIGURE 21 : REGRESSION LINEAIRE ENTRE IMC ET LOG(Vd).	82
FIGURE 22 : INFLUENCE DE LA CLAIRANCE RENALE SUR LE TEMPS DE DEMI-VIE.	83
FIGURE 23 : INFLUENCE DE LA CLAIRANCE RENALE SUR L'AUC _{0-6H} DE LA PREMIERE ADMINISTRATION DE PIPERACILLINE.	84
FIGURE 24 : INFLUENCE DE L'IMC SUR L'AUC _{0-6H} DE LA PREMIERE ADMINISTRATION DE PIPERACILLINE.....	85
FIGURE 25 : INFLUENCE DU TAUX D'ALBUMINE SUR L'AUC _{0-6H}	86
FIGURE 26 : INFLUENCE DE LA VENTILATION MECANIQUE INVASIVE SUR L'AUC _{0-6H}	87
FIGURE 27 : COURBES DES CONCENTRATIONS SERIQUES DE TAZOBACTAM OBSERVEES CHEZ LES 20 PREMIERS PATIENTS INCLUS DANS LE PROTOCOLE.	90
FIGURE 28 : COURBES DES CONCENTRATIONS SERIQUES MOYENNES DE PIPERACILLINE ET DE TAZOBACTAM OBSERVEES CHEZ LES 20 PREMIERS PATIENTS INCLUS DANS LE PROTOCOLE.....	92
FIGURE 29 : ESTIMATIONS INDIVIDUELLES DE COURBES DES CONCENTRATIONS SERIQUES GENEREES PAR MONOLIX [®] A PARTIR DU MODELE DE POPULATION.	96

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : NATURE ET FREQUENCE DES MICRO-ORGANISMES ISOLES EN REANIMATION.	22
TABLEAU 2 : CRITERES DE SRIS ET DE SEPSIS.	23
TABLEAU 3 : LE SEQUENTIAL (SEPSIS-RELATED) ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA) SCORE.	25
TABLEAU 4: CRITERES DU qSOFA.	26
TABLEAU 5 : CRITERES DEFINISSANT LE CHOC SEPTIQUE.	26
TABLEAU 6 : OBJECTIFS DE LA REANIMATION.	32
TABLEAU 7 : VOLUME DE DISTRIBUTION DE QUELQUES ANTIBIOTIQUES.....	38
TABLEAU 8 : : INDEX PK/PD ET SEUILS PROPOSES POUR LE SUIVI ET L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES, D'APRES WONG ET AL.....	43
TABLEAU 9 : COMPARAISON DU VOLUME DE DISTRIBUTION (Vd) ET DE LA DEMI-VIE ($T_{1/2}$) CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS ET DES PATIENTS DE REANIMATION.	45
TABLEAU 10 : ANTIBIOTIQUES ET LIAISON AUX PROTEINES PLASMATIQUES.	46
TABLEAU 11 : BETALACTAMINES ET MECANISMES DE RESISTANCES ASSOCIES.	53
TABLEAU 12 : ANTIBIOTIQUES REPRESENTATIFS DES DIFFERENTES SOUS-CLASSES DE BETALACTAMINES.	57
TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES GENERALES DU GROUPE.	66
TABLEAU 14 : REPARTITION DES GENRES.....	67
TABLEAU 15 : REPARTITION DES CENTRES RECRUTEURS.....	67
TABLEAU 16 : CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS.	68
TABLEAU 17 : LOCALISATIONS ET FREQUENCES DES INFECTIONS.....	69
TABLEAU 18 : TYPES DE GERMES ET FREQUENCES.	69
TABLEAU 19 : PROPORTIONS D'INFECTIONS DOCUMENTEES.....	69
TABLEAU 20 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES A V1 PUIS A V2 DES 20 PREMIERES INCLUSIONS DANS LE PROTOCOLE OPT-TAZ.....	71
TABLEAU 21 : PARAMETRES BIOLOGIQUES A V1 DES 20 PREMIERES INCLUSIONS DANS LE PROTOCOLE OPT-TAZ.....	74
TABLEAU 22 : PARAMETRES BIOLOGIQUES A V2 DES 20 PREMIERES INCLUSIONS DANS LE PROTOCOLE OPT-TAZ.....	75
TABLEAU 23 : AIRES SOUS LA COURBE DE 0 A 6 HEURES ET DE 0 A 8 HEURES.	77
TABLEAU 24 : CONCENTRATIONS RESIDUELLES DE PIPERACILLINE ($\mu\text{G}/\text{ML}$).....	79
TABLEAU 25 : VOLUMES DE DISTRIBUTION ET $T_{1/2}$ DE LA PIPERACILLINE.....	81
TABLEAU 26 : ÉVALUATION DU POURCENTAGE D'EFFICACITE PHARMACODYNAMIQUE.	89
TABLEAU 27: VOLUMES DE DISTRIBUTION ET $T_{1/2}$ DU TAZOBACTAM ET DE LA PIPERACILLINE.	91
TABLEAU 28 : PROPORTION DE TAZOBACTAM PAR RAPPORT A LA PIPERACILLINE.	93

Liste des abréviations

ASC :	Aire sous la courbe
BLSE :	Bêtalactamase à spectre étendu
C _{max} :	Concentration maximale
Cl :	Clairance
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
EUCAST :	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FiO ₂ :	Fraction inspirée d'oxygène
IL :	Interleukine
IMC :	Indice de masse corporelle
IV :	Intraveineuse
K _e :	Constante d'élimination
NO :	Monoxyde d'azote
PAI-1 :	Plasminogen Activator Inhibitor
PAM :	Pression artérielle moyenne
PaO ₂ :	Pression partielle d'oxygène
PCO ₂ :	Pression partielle de dioxyde de carbone
PD :	Pharmacodynamie
PK :	Pharmacocinétique
PLP :	Protéine liant les pénicillines
qSOFA :	Quick SOFA
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SOFA :	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
SRIS :	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SSCI :	Surface sous la courbe inhibitrice
SvO ₂ :	Saturation veineuse centrale en oxygène
T _{1/2} :	Temps de demi-vie plasmatique
T _{max} :	Temps pour lequel la concentration est maximale
TNF :	Tumor necrosis factor
V _d :	Volume de distribution

Introduction

Le sepsis est une urgence médicale qui se traduit par une dysfonction organique secondaire à une réponse inappropriée du corps à un processus infectieux. Ces dernières années, des avancées majeures ont été réalisées, tant dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques du sepsis, que dans les outils de prise en charge et de surveillance des patients atteints de ce syndrome. Néanmoins, il reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients de réanimation [1].

L'antibiothérapie joue un rôle clé dans la prise en charge du sepsis. Cependant, l'une des difficultés majeures réside dans le choix de l'antibiotique. Ce dernier doit pouvoir cibler le foyer infectieux et être actif sur le germe en cause. Il doit être également employé à la bonne dose et dans un délai optimal. En effet, des études montrent qu'une antibiothérapie empirique inadaptée à la sensibilité du germe associée à un retard d'administration sont liés à une augmentation significative de la morbidité et mortalité [2].

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des molécules administrées, traduisant respectivement le devenir et l'effet du médicament dans l'organisme, sont aussi des éléments indispensables à prendre en compte dans la thérapeutique.

Or, les patients de réanimation présentent très souvent des altérations physiopathologiques importantes, pouvant énormément influencer les index PK/PD des antibiotiques. Un suivi pharmacologique par dosage des concentrations du médicament et une adaptation des doses en temps réel paraissent donc essentiels à la bonne prise en charge de cette population particulière de patients.

Au cours de ce travail, nous exposerons les résultats préliminaires du protocole de recherche OPT-TAZ, projet hospitalier de recherche interrégionale (PHRCI) portant sur les 20 premières inclusions de patients présentant un sepsis et traités en réanimation par l'association pipéracilline/tazobactam. Nous détaillerons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de ces 20 patients. Les objectifs principaux de ce travail consistent notamment en l'étude de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle d'exposition et des paramètres PK/PD de la pipéracilline/tazobactam au sein de cette population de patients aux caractéristiques particulières.

Ces données de pharmacocinétique de population permettront à terme d'élaborer un modèle mathématique Bayésien, prédictif des concentrations plasmatiques d'antibiotique, dans l'optique d'une prise en charge optimisée et individualisée.

1 Le sepsis en réanimation

1.1 Épidémiologie

Le sepsis est un problème majeur de santé publique. En 2017, on estimait à 11 millions le nombre total de décès liés au sepsis dans le monde, ce qui représentait alors 19,7% des décès [3]. Environ 750 000 Américains développent un sepsis chaque année, ce syndrome étant responsable de plus de 200 000 décès par an aux États-Unis [4]. C'est ainsi la cause la plus fréquente de décès à l'hôpital. On estime le coût de sa prise en charge à plus de 24 milliards de dollars par an aux États-Unis [5]. Concernant le choc septique, sa fréquence en réanimation a considérablement augmenté en France de 1993 à 2010, avec un nombre de cas pour 100 admissions passant de 8,2 à 15,4 [6]. La mortalité est de 20% en cas de sepsis simple et de 40% en cas de choc septique [7].

Cependant, on observe une diminution de la mortalité liée au choc septique : 60% en 1993 à 40% en 2010. Cette diminution est sans doute liée aux progrès de la médecine ainsi qu'à la meilleure compréhension et prise en charge des états septiques par les équipes soignantes.

Malgré tout, ces chiffres restent élevés et peuvent s'expliquer par un vieillissement de la population, une augmentation de survie des patients atteints de maladies chroniques, l'utilisation croissante de techniques invasives et de traitements immunosuppresseurs.

Les infections pulmonaires représentent environ la moitié des points de départ de sepsis devant les infections intra-abdominales (20%) et urinaires (5%). Les autres sites infectieux (neuro-méningé, peau, os, tissus mous) représentent chacune moins de 3% [8].

L'étude SOAP en 2006 portant sur 98 services de réanimation de 24 pays d'Europe rapporte 60% d'hémocultures positives chez les patients atteints de sepsis [9]. Une autre étude européenne (EPIC II), décrit les bactéries les plus couramment isolées dans les infections en soins intensifs, avec entre autres : *Staphylococcus aureus* (30%, dont 10,2% résistants à la méticilline), les espèces du genre *Pseudomonas* (19,9%) et l'entérobactérie *Escherichia coli* (16%) [10].

Tableau 1 : Nature et fréquence des micro-organismes isolés en réanimation. ¹

	Fréquence (%)
GRAM positif	46,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,5
SARM ²	10,2
<i>Enterococcus spp.</i>	10,9
<i>S. epidermidis</i>	10,8
<i>S. pneumoniae</i>	4,1
Autres	6,4
GRAM négatif	62,2
<i>Pseudomonas spp.</i>	19,9
<i>Escherichia coli</i>	16,0
<i>Klebsiella spp.</i>	12,7
<i>Acinetobacter spp.</i>	8,8
<i>Enterobacter spp.</i>	7,0
Autres	17,0
Anaérobies	4,5
Autres bactéries	1,5
Champignons	
<i>Candida</i>	17,0
<i>Aspergillus</i>	1,4
Autres	1,0
Parasites	0,7
Autres microorganismes	3,9

¹ Données issues d'EPIC II, 2007 (Étude européenne sur la prévalence des infections en soins intensifs)

² *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

1.2 Anciennes définitions

En 1992, la conférence de consensus Sepsis-1 comprenant des représentants de l'*American College of Chest Physicians* et de la *Society of Critical Care Medicine*, proposait de définir plusieurs termes : le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique.

En 2002, la conférence Sepsis-2 apporte quelques légères modifications à ces définitions en incluant plus d'éléments pour décrire chaque situation (paramètres inflammatoires, hémodynamiques et de perfusion tissulaire).

Le sepsis est alors défini comme un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) attribuable à une infection [11].

Tableau 2 : Critères de SRIS et de sepsis.

	Critères diagnostiques	Valeur seuil éventuelle
Bactériémie	Présence de germes viables dans le sang	Hémoculture positive
Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS)	Réponse inflammatoire à une variété d'agressions cliniques. ≥2 des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Température • Fréquence cardiaque • Fréquence respiratoire ou PaCO₂ • Leucocytose 	>38,3 °C ou <36 °C >90/min >20/min <32 mmHg >12 G/L ou <4 G/L ou >10% de formes immatures
Sepsis	Infection documentée + Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique	« Cliniquement ou microbiologiquement documentée »

Un stade plus grave, appelé sepsis sévère, est qualifié de syndrome infectieux associé à une défaillance d'organe (respiratoire, hémodynamique, neurologique, rénale, hépatique...).

Enfin, le choc septique, qui est la forme la plus grave, est défini comme un sepsis associé à une hypotension (pression artérielle systolique <90 mmHg, ou chute de >40 mmHg) et une absence de correction après remplissage vasculaire par catécholamines. Le choc septique entraîne une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès. [8]

Cependant, au fil des années, les cliniciens se retrouvent confrontés aux limites de ces définitions. Les critères SRIS ne sont pas assez spécifiques et performants pour détecter le sepsis. Certes, la fièvre, la tachycardie, la tachypnée ou l'hyperleucocytose sont le reflet d'une réponse à une infection. Mais certains patients de réanimation présentent parfois ces critères de SRIS sans infection, notamment dans des situations de brûlures, de pancréatite aiguë ou de traumatisme... Il en résulte une performance limitée de ces critères à définir avec fiabilité le sepsis.

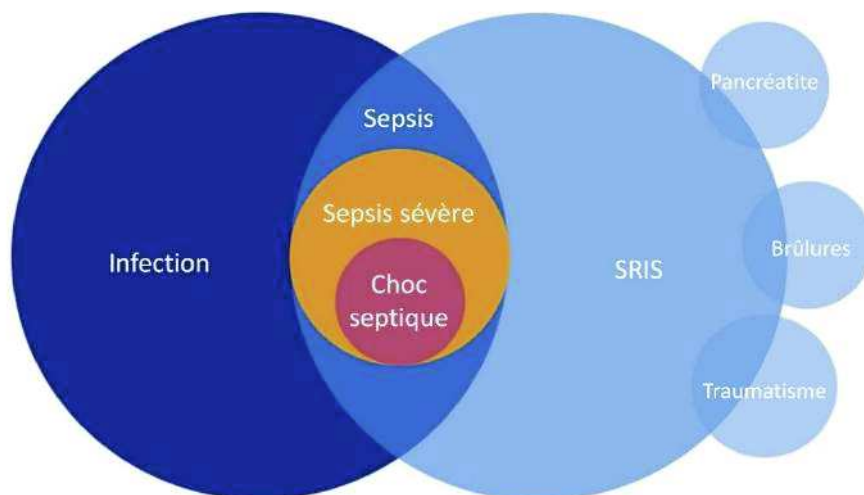


Figure 1 : Représentation schématique des différents états septiques – anciennes définitions (1991 à 2002).

Ces anciennes définitions reposent sur le niveau d'inflammation et sur une hypothèse de continuum entre les 3 concepts : sepsis, sepsis sévère et choc septique. Tandis que les nouvelles définitions du sepsis se basent sur les dysfonctions d'organe(s) mais aussi et surtout sur le niveau de mortalité observé.

1.3 Nouvelles définitions

En 2016, la *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*, Sepsis-3, établit de nouvelles définitions. A l'issue de cette conférence, la notion de SRIS tout comme celle de sepsis sévère sont abandonnées [11].

1.3.1 Sepsis

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection. Cette dysfonction d'organe est évaluée par le score SOFA (*Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*). Pour évoquer le sepsis, ce score doit être supérieur ou égal à 2. Le SOFA basal étant supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe aiguë ou chronique préexistante. Concrètement, un score supérieur ou égal à 2 implique un risque de mortalité de 10% dans la population générale de patients hospitalisés avec une suspicion d'infection, justifiant une prise en charge adaptée et rapide.

Tableau 3 : Le Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score.

Paramètre	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration (PaO_2/FiO_2 mmHg) ³	>400	301-400	201-300	101-200 et VA ⁴	<100 et VA
Plaquettes (G/L)	>150	101-150	51-100	21-50	<20
Bilirubine (mmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Hypotension	PAM ⁵ >70mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamine <5 ⁶ ou dobutamine (toute dose)	Dopamine >5 ou adrénaline <0,1 ou noradrénaline <0,1	Dopamine >15 ou adrénaline >0,1 ou noradrénaline >0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L ($\mu\text{mol/L}$)	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-400)	>50 (>440)

³ PaO_2 : pression partielle d'oxygène ; FiO_2 : fraction inspirée d'oxygène

⁴ Ventilation assistée

⁵ Pression artérielle moyenne

⁶ Les doses de catécholamines sont données en $\mu\text{g/kg/min}$

Néanmoins, le score SOFA nécessite la réalisation de multiples prélèvements pour être calculé ; entre autres : gaz du sang, numération formule sanguine, ionogramme sanguin et bilan hépatique. Ce qui implique un délai d'attente des résultats de laboratoire avant de pouvoir poser le diagnostic de sepsis et débiter un traitement.

Les experts proposent donc le score qSOFA (quick SOFA), utilisable hors réanimation, au chevet du patient, comprenant trois critères simples à explorer.

Tableau 4: Critères du qSOFA.

<i>Pression artérielle systolique <100 mmHg</i>
<i>Fréquence respiratoire >22/mn</i>
<i>Score de Glasgow ≤13</i>

Deux de ces critères au minimum doivent être réunis pour suspecter un sepsis. Ce score est associé à un séjour prolongé en réanimation et à un risque augmenté de mortalité. Il ne nécessite pas d'examen de biologie médicale et peut être évalué rapidement et à plusieurs reprises.

1.3.2 Choc septique

Le choc septique, quant à lui, est défini comme l'association d'un sepsis et d'anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques particulièrement marquées impliquant un risque de mortalité plus important (40%) par rapport au sepsis seul.

Tableau 5 : Critères définissant le choc septique.

<i>Sepsis</i>
<i>Besoin de drogues vasopressives pour maintenir une PAM >65 mmHg</i>
<i>Lactates >2 mmol/L malgré un remplissage adéquat</i>

Ces nouvelles définitions ont l'avantage d'être plus simples. Elles permettent de supprimer la confusion fréquente en pratique courante entre sepsis et sepsis sévère. Le quick SOFA est accessible et très intuitif. Une étude prospective internationale (*Screen study*) montre que le qSOFA est adapté à la pratique de l'urgence. Il présente de meilleures performances en

termes de sensibilité et de spécificité que le SRIS ou le sepsis sévère pour prédire la mortalité hospitalière [12].

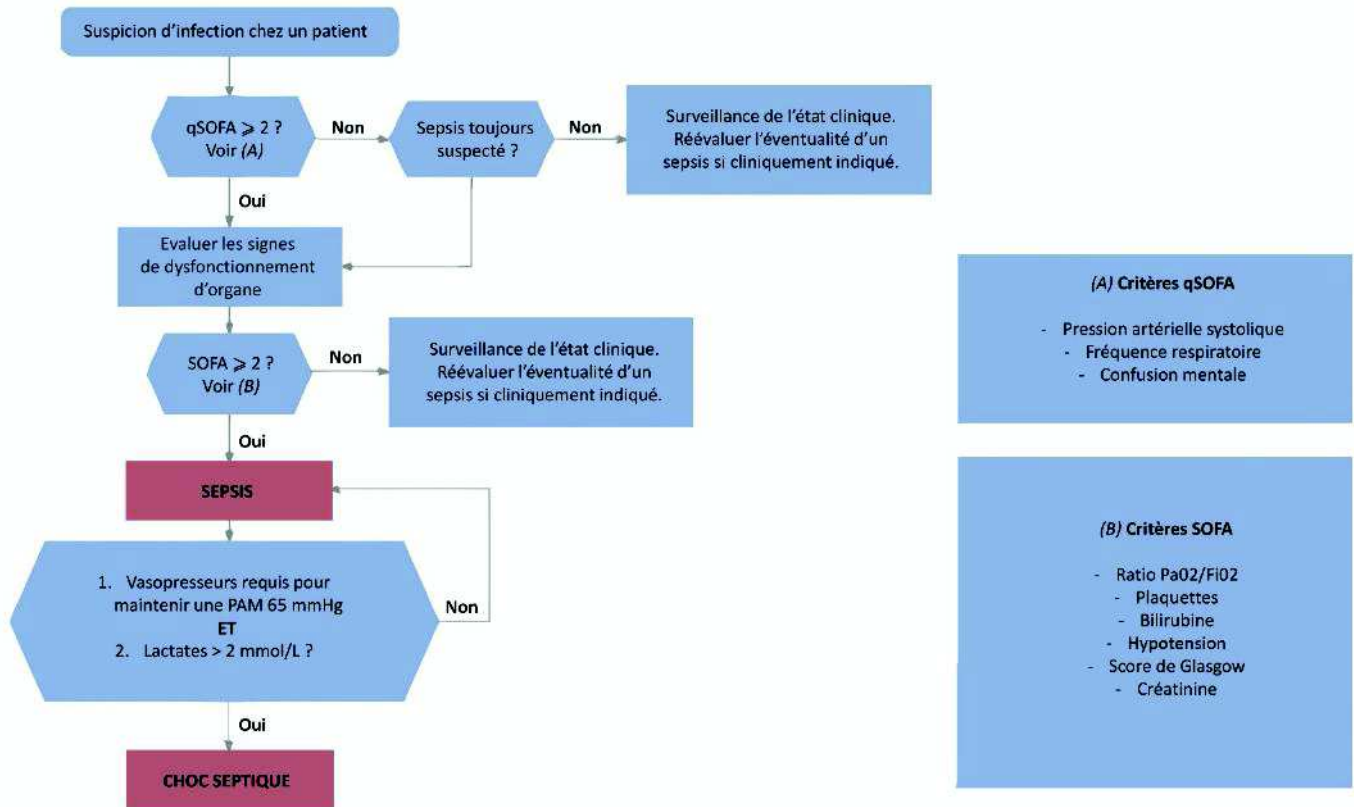


Figure 2: Algorithme pour l'identification des patients atteints de sepsis/choc septique [11].

Les experts de la conférence Sepsis-3 recommandent l'utilisation de ces nouvelles définitions. Elles permettent une identification plus précoce et une prise en charge plus rapide des patients présentant un sepsis ou à risque de développer un sepsis. De plus, elles sont plus adaptées aux études épidémiologiques et aux essais cliniques.

1.4 Physiopathologie du sepsis

Le point de départ du sepsis est une infection de l'organisme par une bactérie, un virus ou un champignon. La sévérité du syndrome est fonction de facteurs directs liés au pathogène mais aussi de facteurs indirects liés à la réponse de l'hôte. Cette dernière est excessive, extensive et dépasse le point d'appel infectieux pour évoluer vers une réponse globale délétère qui peut conduire à des défaillances d'organes voire évoluer jusqu'au décès [13].

1.4.1 Reconnaissance du pathogène par l'hôte

Au cours du sepsis, le microorganisme pathogène entraîne l'activation des cellules de l'immunité innée : polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages et lymphocytes Natural Killer (NK). Ces cellules activées atteignent ensuite le foyer infectieux pour limiter sa progression.

Néanmoins, les réponses de l'organisme deviennent délétères par leur caractère extensif et excessif. Elles se répercutent sur l'ensemble du corps, en prenant des formes systémiques. Les cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL-6 et IL- β , ...) sécrétées en masse sont libérées dans la circulation sanguine et activent d'autres cellules circulantes qui à leur tour synthétisent plus de médiateurs [14]. Ce cercle vicieux évolue vers un véritable orage cytokinique, à l'origine des complications du sepsis [15].

1.4.2 Hypercoagulabilité

Lors du sepsis, les troubles hémodynamiques et l'inflammation perturbent l'hémostase et sont à l'origine d'une hypercoagulabilité. L'action des cytokines sur l'endothélium entraîne une augmentation de l'expression du facteur tissulaire, activateur de la voie extrinsèque de la coagulation [16].

Par ailleurs, une augmentation de production de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor*) réduit l'activité fibrinolytique, favorisant la persistance des microthrombi.

Enfin, on observe une diminution des anticoagulants endogènes : protéine C, antithrombine III, inhibiteur du facteur tissulaire. Les microthrombi formés conduisent à une

obstruction de la microcirculation, pouvant évoluer vers une forme grave de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), retrouvée dans 30% des cas de sepsis.

1.4.3 Défaillance macrocirculatoire

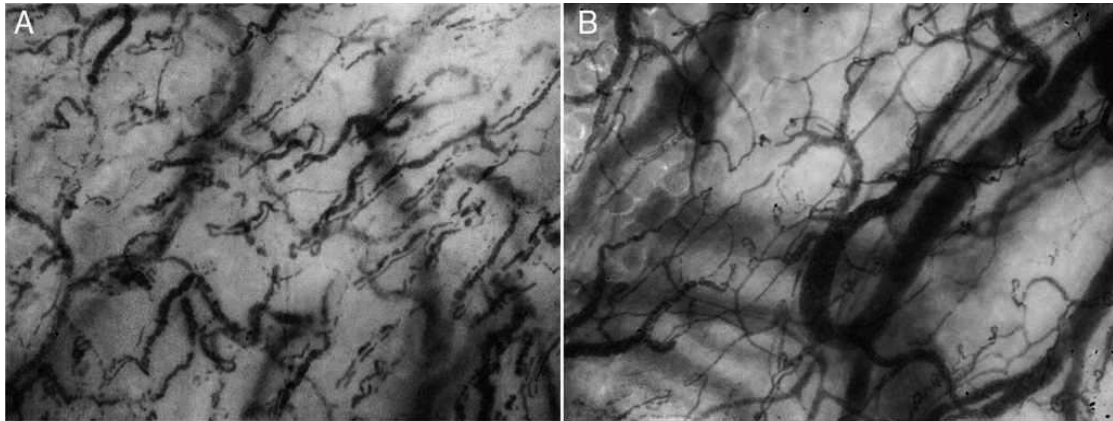
Les messagers inflammatoires sont à l'origine d'une suppression du tonus des parois vasculaires ou vasoplégie. Cela entraîne une hypovolémie relative par vasodilatation du système veineux capacitif, qui constitue un réservoir volémique important de l'organisme. Les médiateurs favorisent aussi l'hyperperméabilité capillaire, entraînant une fuite plasmatique vers le secteur interstitiel. Cette hypovolémie mixte est à l'origine d'une diminution du retour veineux vers le cœur.

Aux stades précoces du sepsis, le débit cardiaque est maintenu par des mécanismes de compensation précoces. Tout d'abord par une tachycardie réflexe, puis par une redistribution périphérique visant à préserver la perfusion cardiaque et cérébrale. Cela se traduit par une vasoconstriction cutanée à l'origine des symptômes de pâleur, froideur et marbrures, mais aussi par une vasoconstriction rénale entraînant une oligo-anurie. Cependant, lorsque ces mécanismes compensatoires sont dépassés, le débit cardiaque s'effondre.

1.4.4 Défaillance microcirculatoire

La microcirculation est composée d'un réseau complexe de petits vaisseaux sanguins (<100 µm de diamètre) comme les artérioles, les capillaires et les veinules. L'objectif principal de cette circulation est de transporter l'oxygène et les nutriments vers les tissus et ainsi préserver la fonction des organes.

Au cours du sepsis survient une diminution de la densité capillaire entraînant une hétérogénéité de perfusion [17]. Les troubles de microcirculation sont aussi liés à l'œdème interstitiel dû à la fuite capillaire et aux microthrombi provoqués par l'hypercoagulabilité.



Med Intensiva. 2017;41:44-52

Figure 3 : Microcirculation sublinguale. A : patient au cours d'un sepsis. B : volontaire sain.

1.4.5 Métabolisme oxydatif cellulaire

Une production excessive de radicaux libres d'oxygène favorise la destruction des pathogènes, mais peut provoquer un stress oxydatif sur les cellules de l'hôte. L'induction de la NO synthétase entraîne une production accrue de monoxyde d'azote (NO). Celui-ci est à l'origine d'une vasodilatation artérielle et d'une résistance à l'action vasoconstrictrice des catécholamines et de l'angiotensine : c'est le stress nitrosatif [18]. Le NO et les ions superoxydes réagissent également ensemble pour former du peroxyde nitrite, composé très oxydant participant aux lésions tissulaires : c'est alors le stress nitroxydatif.

1.4.6 Hypoxie tissulaire et cellulaire

Au cours du choc septique, les défaillances macro et micro circulatoires sont à l'origine d'une diminution de la délivrance d'oxygène aux tissus et cellules des organes. L'hypoxie entraîne une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale, génératrice d'énergie nécessaire à la vie de la cellule. Le cycle de Krebs est lui aussi bloqué, la glycolyse est déviée vers la glycolyse anaérobie, productrice de lactates en grande quantité conduisant ainsi à une acidose métabolique.

1.4.7 Défaillance d'organes

Tous les mécanismes décrits précédemment entraînent des dysfonctions organiques. Ces défaillances sont tout d'abord réversibles par la réanimation initiale précoce. Malheureusement, malgré une prise en charge adaptée, la situation peut évoluer défavorablement vers un syndrome de défaillance multiviscérale et un choc septique, associé à un risque élevé de décès.

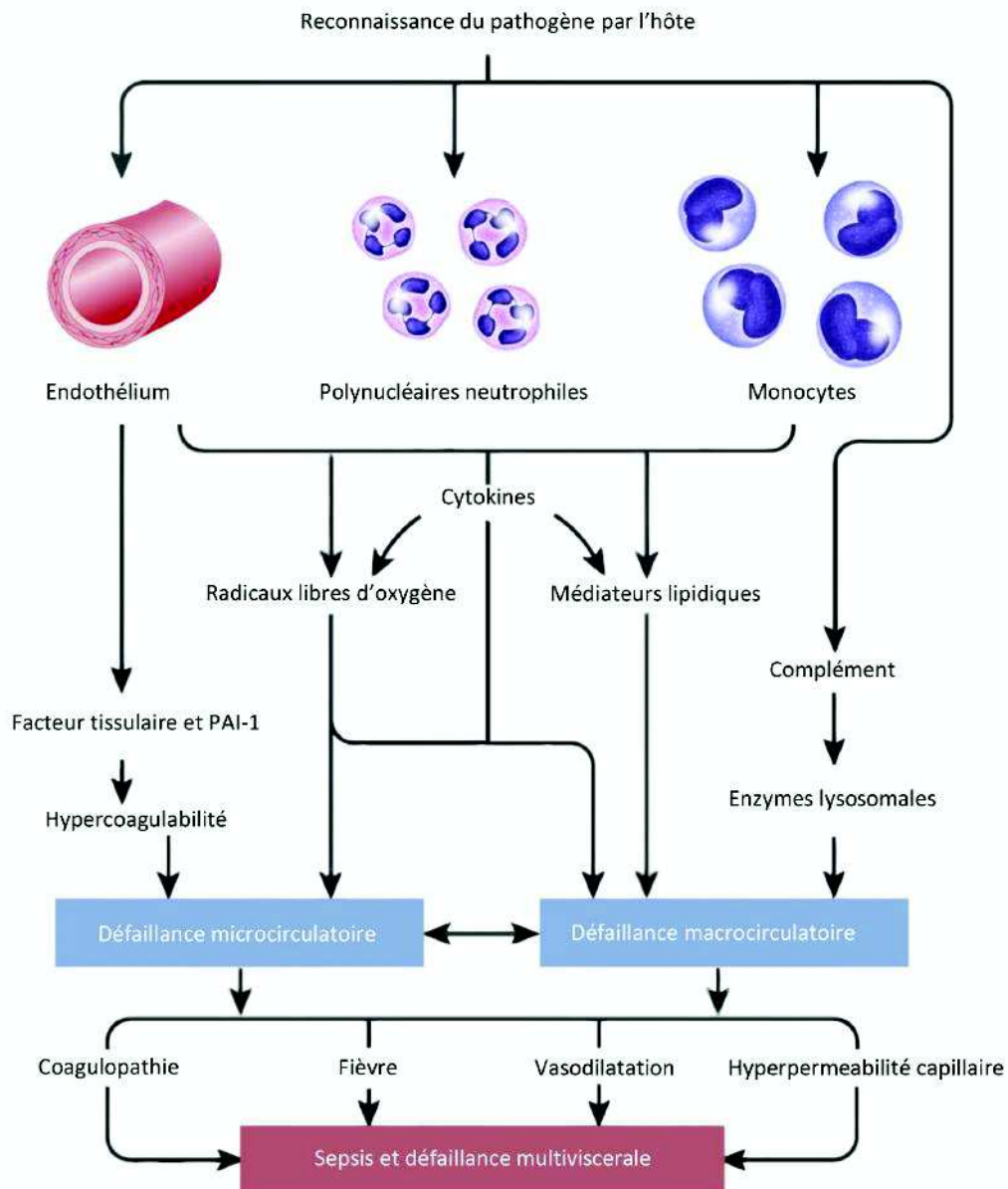


Figure 4 : Physiopathologie du sepsis.⁷

⁷ Adapté d'un cours de Pr Éric Maury – Hôpital Saint-Antoine, Paris

1.5 Prise en charge du sepsis en réanimation

Pour optimiser et standardiser les pratiques de prise en charge du sepsis et du choc septique, la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) et l'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) ont établi en 2004 une procédure nommée *Surviving Sepsis Campaign* (ou « survivre au sepsis ») qui propose des recommandations internationales de prise en charge. Cette procédure est régulièrement mise à jour par les cliniciens et sociétés savantes, à partir des connaissances et avancées scientifiques les plus récentes [19]. Nous allons en développer ici quelques-uns des grands principes.

1.5.1 Réanimation initiale

Le sepsis et le choc septique sont des urgences médicales. Les experts suggèrent de débiter le traitement et la réanimation sans délai. Les objectifs de cette réanimation dite « initiale » sont exposés dans le tableau ci-dessous [20].

Tableau 6 : Objectifs de la réanimation.

Pression veineuse centrale	8-12 mmHg
Pression artérielle moyenne	>65 mmHg
Débit urinaire	>0,5 mL/kg/h
Saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO ₂)	>70%

1.5.2 Correction du déficit volémique

Le remplissage vasculaire est indispensable pour corriger l'hypovolémie. Il est recommandé d'administrer une expansion volémique d'au moins 30 mL/kg de cristalloïdes (solution physiologique à 0,9% NaCl par exemple) dans les trois premières heures.

L'albumine en bolus liquide initial peut être ajoutée en cas de choc septique. L'expansion volémique doit être guidée par une réévaluation fréquente du statut hémodynamique. Le but de cette thérapie est de parvenir à une reperfusion des tissus tout en évitant de provoquer un œdème pulmonaire par surcharge liquidienne.

1.5.3 Traitement vasopresseur

Les vasopresseurs peuvent être utilisés pour restaurer la pression de perfusion tissulaire. Ils permettent de prévenir et limiter la survenue et la progression des défaillances viscérales. L'objectif initial de pression artérielle moyenne est fixé à 65 mmHg lorsque les vasopresseurs sont nécessaires. La molécule de choix est la noradrénaline.

1.5.4 Traitement inotrope

Des molécules inotropes peuvent être utilisées, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou en cas de débit cardiaque effondré. La dobutamine est actuellement le principe actif de référence dans cette indication.

1.5.5 Apport d'oxygène

L'état de choc se définit comme une défaillance du système circulatoire, aboutissant à une inadéquation entre l'apport et les besoins tissulaires périphériques en oxygène. Une supplémentation en oxygène doit être proposée à chaque patient au cours du sepsis. L'oxygénation doit être monitorée continuellement par oxymétrie pulsée. Une intubation et une ventilation mécanique peuvent être requises pour supporter l'augmentation du travail de respiration qui accompagne typiquement le sepsis.

1.5.6 Sédation et analgésie

Il est recommandé d'instaurer un protocole de sédation pour les patients ventilés présentant une défaillance respiratoire. Les objectifs sont à la fois de diminuer la consommation en oxygène de l'organisme et d'adapter le patient à la ventilation artificielle. La principale classe médicamenteuse utilisée est un hypnotique de type Propofol ou Midazolam. Ce traitement peut être associé à un analgésique morphinique, tel que le Sufentanil.

1.5.7 Monitoring

Un monitoring en temps réel est nécessaire à la bonne prise en charge des patients septiques. Une voie veineuse centrale permet d'administrer certains médicaments et de connaître la pression veineuse centrale, la saturation en oxygène et le gradient veino-artériel de la PCO₂.

Des dosages sanguins d'antibiotiques réguliers permettent un suivi thérapeutique pharmacologique des molécules administrées, garantissant des concentrations efficaces et limitant l'iatrogénie.

Un cathéter artériel permet le monitoring de la pression artérielle en continu et la réalisation de prélèvements artériels répétés.

Des échographies cardiaques régulières sont indispensables. Elles permettent d'évaluer l'hémodynamique globale du patient (débit cardiaque, fonction des ventricules, contractilité etc...).

Enfin, la surveillance du taux de lactates (N : 0,5-2,2 mmol/L) est un indicateur de l'hypoperfusion périphérique et d'évolution vers un état de choc.

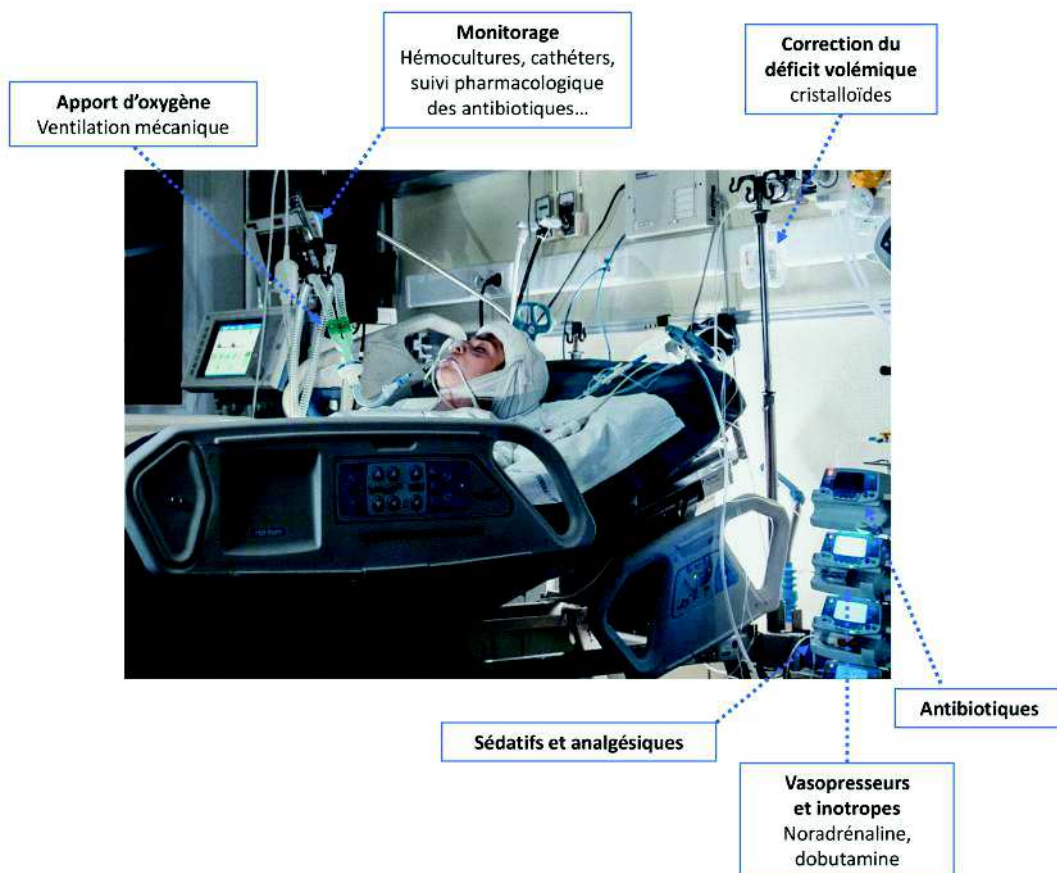


Figure 5 : Prise en charge d'une patiente en réanimation.

1.5.8 Antibiothérapie

Les études montrent un réel bénéfice de l'utilisation d'une antibiothérapie précoce et adaptée, ciblant directement le pathogène en cause dans l'infection.

L'antibiothérapie doit être administrée idéalement dans l'heure d'hospitalisation. Chaque heure de perdue équivaut à une mortalité accrue de 7% [21].

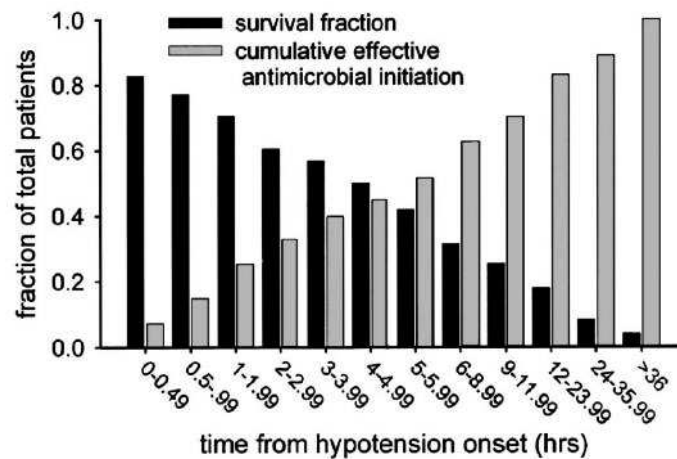


Figure 6 : Délai d'initiation de l'antibiothérapie et survie. Kumar et al., Crit Care Med 2006 [21].

Avant l'administration des antibiotiques, au moins deux paires d'hémocultures de 10 mL doivent être réalisées, en périphérie (ponction percutanée) et sur chaque cathéter, idéalement mis en place depuis plus de 48 heures (à prélever au même moment).

En 2018, en se basant sur une méta-analyse, une équipe chinoise propose la règle dite des « 6R », qui caractérise de façon simple une antibiothérapie adaptée au sepsis [22]. Les R font référence à « Right » ou « bon/bonne » en français.

Ce logigramme résume simplement les grandes directives d'une antibiothérapie optimisée. A savoir, la bonne identification du sepsis chez un patient (Right patient), la documentation de l'infection : isolement de(s) espèce(s) incriminée(s) et antibiogramme(s) (Right target), l'identification du point d'appel et son contrôle (Right source control), l'administration la plus rapide possible d'antibiotiques à large spectre (Right antibiotics), idéalement dans l'heure d'hospitalisation (Right time) et enfin une posologie adaptée à la situation (Right dose).

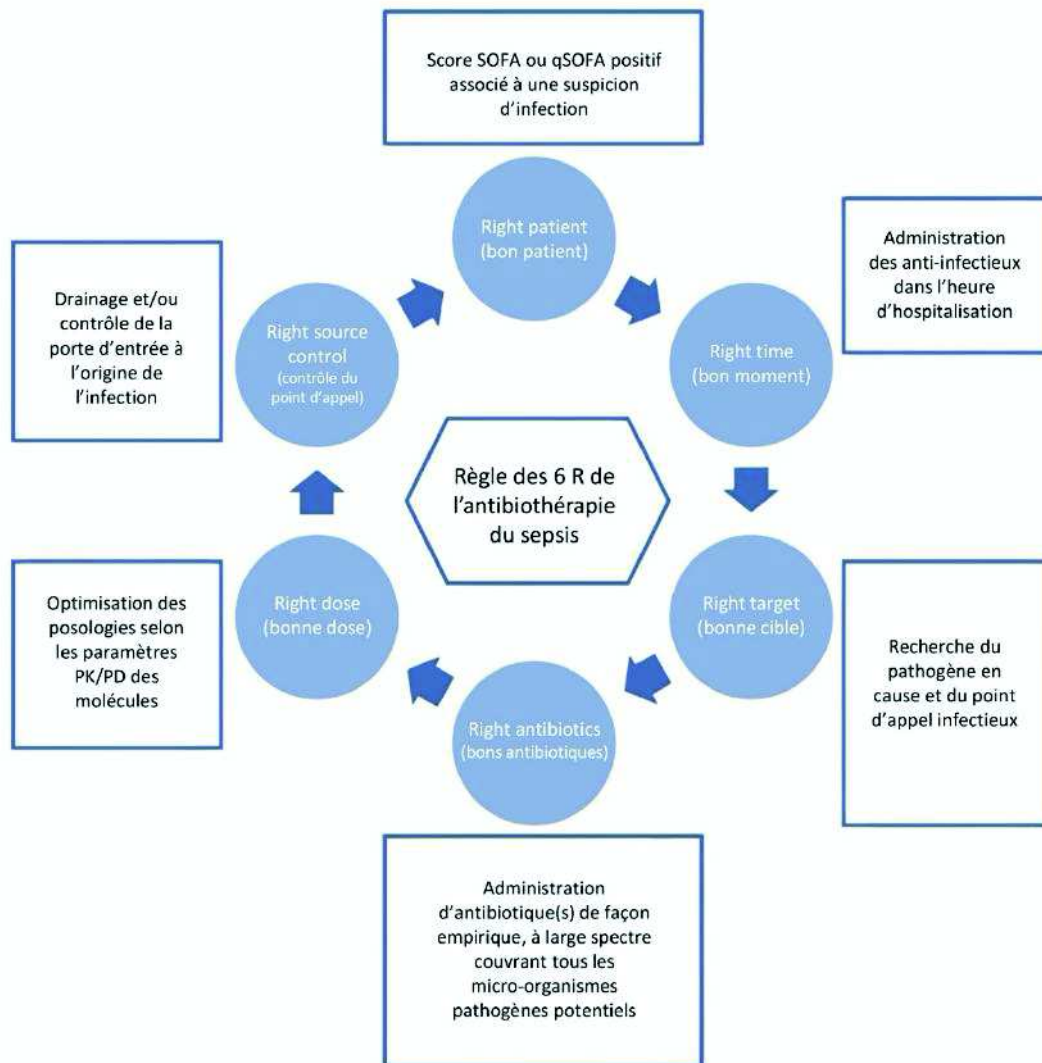


Figure 7 : Logigramme de la règle 6R pour le traitement anti-infectieux du sepsis [22].

Pour un traitement efficace, l'exposition doit être optimale dès les premières doses avec une quantité suffisante d'antibiotique présente sur les sites anatomiques de l'infection ou foyers infectieux.

Chaque molécule doit être considérée selon sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie. Il est nécessaire de considérer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour chaque pathogène de la ou des molécules utilisées. Il faut également prendre en compte les altérations physiopathologiques du patient pouvant influencer grandement ces paramètres.

Dans la partie suivante seront développés les différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques.

2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques

2.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) est l'étude du devenir d'un principe actif dans l'organisme. Des paramètres pharmacocinétiques sont définis pour décrire les différentes phases de vie du médicament : l'absorption, la distribution et l'élimination (qui comprennent le métabolisme et l'excrétion).

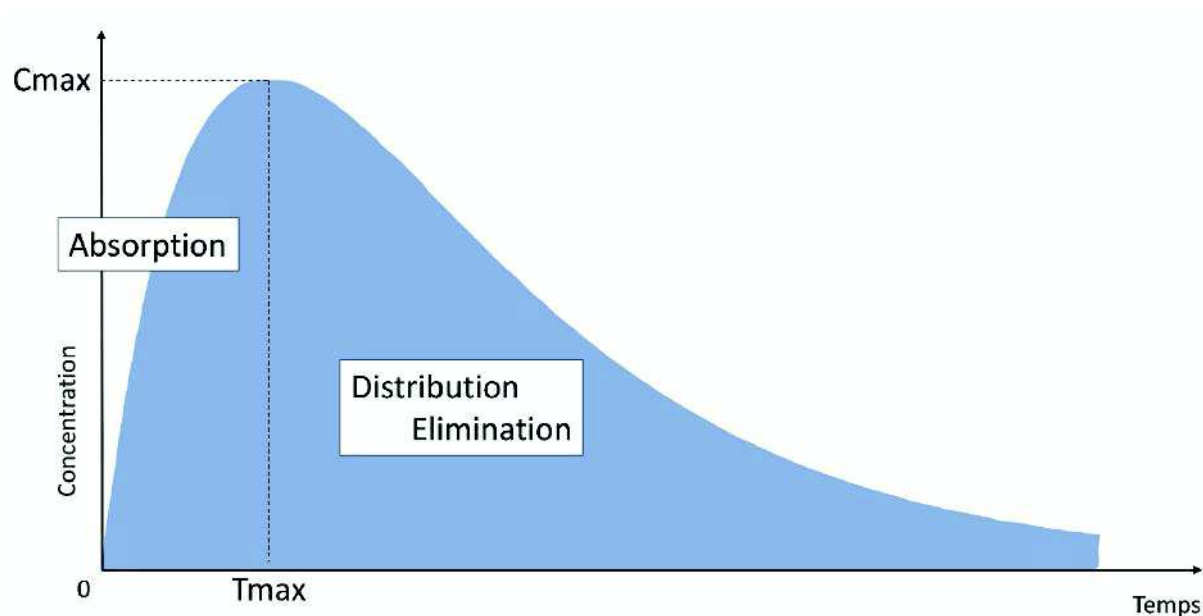


Figure 8 : Courbe pharmacocinétique.

2.1.1 Absorption

Lors de la phase d'absorption du médicament, on définit la concentration maximale (C_{max}) comme la concentration plasmatique la plus forte du principe actif obtenue en un temps maximal (T_{max}) après administration du médicament [23].

2.1.2 Distribution

Elle correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Il existe de grandes variations, à la fois en intensité et en vitesse, dans la répartition des différents médicaments dans l'organisme.

Le paramètre permettant d'évaluer la distribution d'un médicament dans l'organisme est le volume de distribution (Vd).

Le volume de distribution (Vd) représente l'espace de dilution du médicament. Il est dit « apparent » car il n'a pas de réalité physiologique ; ainsi, certains médicaments ont un Vd supérieur à 1500 L, qui excède largement le volume corporel. Ce paramètre correspond au volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma. Le Vd traduit l'intensité de la diffusion du médicament dans l'organisme. Il peut varier de $0,06 \text{ L.kg}^{-1}$ (médicament hydrosoluble ou de poids moléculaire élevé, confiné au seul volume plasmatique) à plus de 500 L.kg^{-1} (médicament lipophile ou ayant un tropisme particulier pour un tissu donné, donc très fortement concentré dans les tissus). Par exemple, une des conséquences cliniques traduite par ce paramètre pharmacocinétique est qu'en cas de surdosage, il peut être inutile d'entreprendre une épuration extra-rénale pour certains médicaments à grand volume de distribution : la dialyse n'ayant accès qu'à de très faibles quantités circulantes.

Le Vd des antibiotiques est très variable d'une classe médicamenteuse à l'autre. Il peut être faible comme pour les aminosides avec une distribution essentiellement plasmatique et interstitielle ou plus fort comme pour les fluoroquinolones avec une large diffusion tissulaire et intracellulaire.

Tableau 7 : Volume de distribution de quelques antibiotiques [24].

Antibiotique	Volume (L/kg)
Aminosides	0,10 à 0,20
Céphalosporines	0,15 à 0,30
Pénicillines	0,20 à 0,50
Glycopeptides	0,4 à 0,8
Tétracyclines	0,8 à 1,2
Macrolides, rifampicine	1 à 2
Fluoroquinolones	1,5 à 3

2.1.3 Élimination

La phase d'élimination comprend la métabolisation et l'excrétion. Pour les antibiotiques, l'excrétion est essentiellement rénale ou biliaire. Cette excrétion permet de définir la demi-vie ($T_{1/2}$). Elle correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance diminue de moitié. Ce paramètre est lié à la clairance (Cl), au volume de distribution (Vd) et à la constante d'élimination (Ke) du médicament :

$T_{1/2} = \ln(2) \times Vd/Cl$	ou	$Ke = \ln(2)/T_{1/2}$
---------------------------------	----	-----------------------

La demi-vie est donc un paramètre pharmacocinétique secondaire qui dépend des deux paramètres primaires que sont le volume de distribution et la clairance. On estime que le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre correspond à cinq à sept fois la demi-vie d'élimination.

Les antibiotiques à élimination principalement rénale sont les molécules hydrophiles non métabolisées : glycopeptides, aminosides et la majorité des bêtalactamines.

2.2 Pharmacodynamie

Au sein de la famille thérapeutique des antibiotiques, on distingue traditionnellement les molécules à bactéricidie concentration-dépendante (aminosides, rifampicine ou autres antituberculeux) de celles à bactéricidie temps-dépendante (glycopeptides, bêtalactamines). Les fluoroquinolones sont aujourd'hui considérées comme des antibiotiques concentration- et temps-dépendants. L'efficacité d'un antibiotique dit « concentration-dépendant » sera d'autant plus intense et rapide que la C_{max} sera élevée. Celle d'un antibiotique temps-dépendant est liée au temps de contact entre le microorganisme pathogène et l'antibiotique au-dessus d'une concentration seuil supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). La CMI correspond à la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'un organisme après 24h d'incubation dans un milieu de croissance spécifique. Elle est mesurée *in vitro* en suivant des conditions standardisées. L'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) met régulièrement à jour ces seuils dans sa banque de données en fonction de l'écologie constatée à une période donnée.

Sur le graphique ci-après (Figure 9), on constate que certains antibiotiques comme les aminosides (tobramycine) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine) présentent une bactéricidie d'autant plus rapide et intense que leur concentration sérique est élevée. Alors que les bêtalactamines (ex. : ticarcilline) demandent un temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie suffisant pour exercer un effet similaire. Nous observons également que pour cet antibiotique temps-dépendant, il n'y a pas de gain significatif de bactéricidie quand la concentration est au-delà de quatre fois la CMI du germe. Cet exemple illustre pourquoi ce seuil de quatre fois la CMI est une cible thérapeutique largement utilisée en pratique clinique [25].

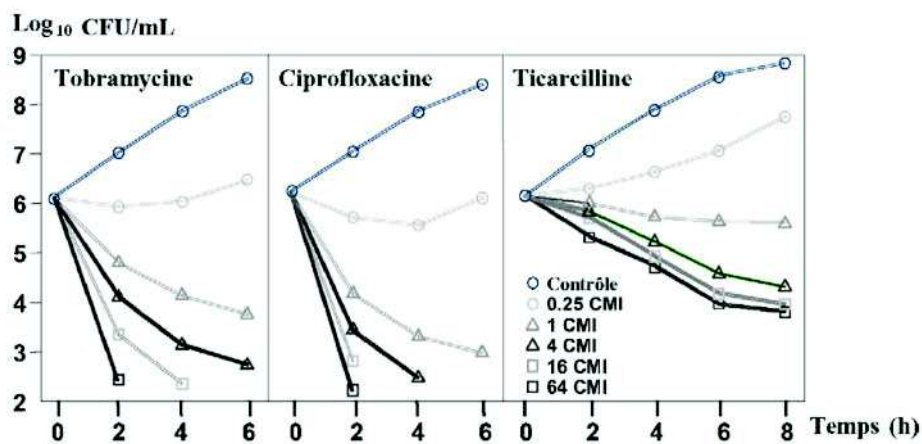


Figure 9 : Cinétiques de bactéricide d'antibiotiques concentration et temps-dépendants [24].

2.3 Indices PK/PD

Pour optimiser l'efficacité des antibiotiques et identifier des paramètres prédictifs du succès – ou de l'échec - thérapeutiques et bactériologiques, des études font coïncider les connaissances des différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces molécules, afin de déterminer des indices PK/PD. Ils permettent de définir de façon approfondie quels sont les index pertinents d'exposition au médicament qui sont le plus liés aux résultats thérapeutiques et permettent de prédire et quantifier les risques de toxicité.

2.3.1 Quotient inhibiteur

Le quotient inhibiteur correspond au rapport C_{max}/CMI . Il est utile notamment pour évaluer l'efficacité des antibiotiques concentration-dépendants. Une étude a montré le succès clinique d'un traitement par aminoside lorsque le quotient inhibiteur est supérieur à 8-10. En effet, au-delà de ce seuil, la probabilité de succès clinique est de 90% à sept jours [25]. C'est une des raisons pour lesquelles les aminosides sont administrés en dose unique journalière et qu'une concentration mesurée au pic, en fin de perfusion est considérée comme efficace lorsqu'elle est supérieure à au moins 8 CMI.

2.3.2 Surface sous la courbe inhibitrice

La mesure répétée dans le temps de la concentration sérique d'un antibiotique permet d'estimer mathématiquement la « surface sous la courbe inhibitrice » (SSCI, surface où la concentration sérique est supérieure à la CMI). Elle est utile surtout pour évaluer l'efficacité des fluoroquinolones. Une étude montre que pour la ciprofloxacine, on obtient un succès clinique dans 88% des infections à bacilles Gram négatif, lorsque la SSCI est supérieure à 125, contre 40% lorsque la SSCI est inférieur au seuil [26].

2.3.3 Temps passé au-dessus de la CMI

Enfin, il est possible de déterminer le temps passé au-dessus de la CMI ($T > CMI$) après administration du médicament. Cela permet de déduire l'intervalle nécessaire entre deux administrations, pendant lequel les concentrations sériques seront supérieures à la CMI. Cela constitue un paramètre prédictif de l'issue thérapeutique des antibiotiques à bactéricidie « temps-dépendante », telles que les bêtalactamines. Ce temps passé au-dessus de la CMI peut être amélioré par administrations rapprochées ou par perfusion continue. Des injections plus fréquentes de bêtalactamines sont ainsi plus efficaces que des injections plus espacées.

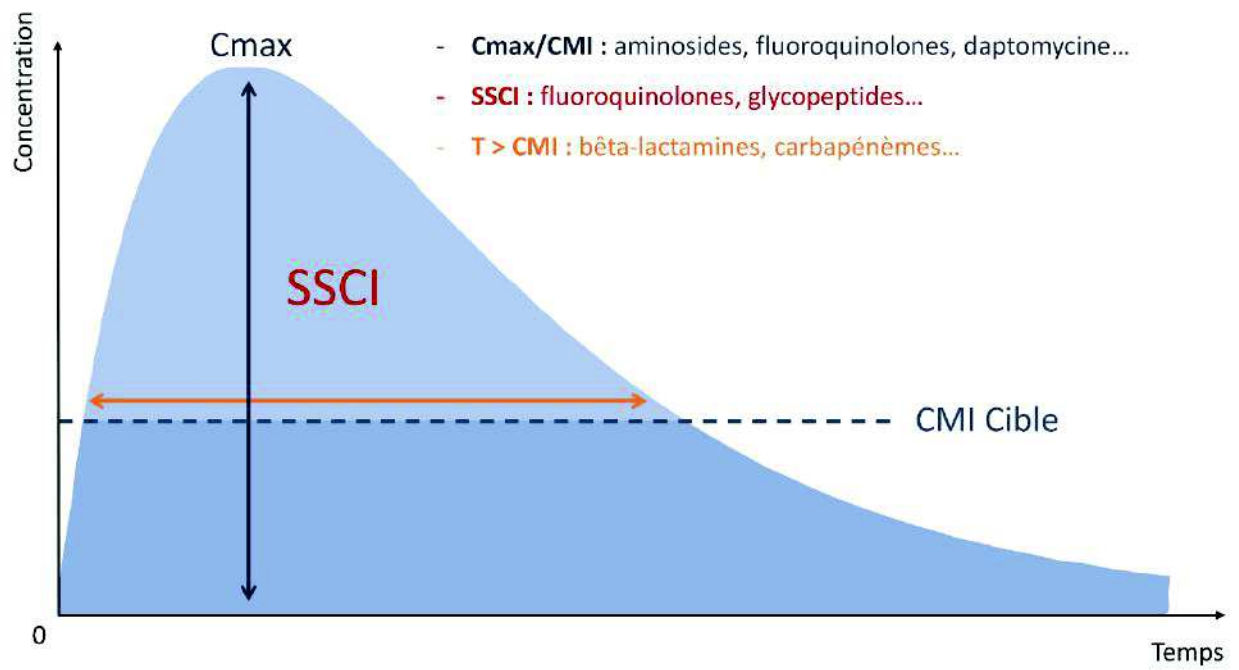


Figure 10 : Indices PK/PD des anti-infectieux.

Tableau 8 : : Index PK/PD et seuils proposés pour le suivi et l'adaptation posologique des principaux antibiotiques, d'après Wong et al. [27].

	Index PK/PD	Antibiotiques	Seuil de PK/PD associé à une bactéricidie optimale et/ou un meilleur pronostic clinique
Temps dépendants	T>CMI	Pénicillines	30% f T>CMI (bactériostatique) 50% f T>CMI (bactéricidie, animal et patient hors réanimation) 100% f T>4-10 CMI (contexte de réanimation)
		Céphalosporines	40-70% f T>CMI pour le modèle animal 100% f T>CMI à 100% f T>4-5 x CMI (céfépime, ceftazidime)
		Carbapénèmes	20% f T>CMI (bactériostatique) 40% f T>CMI (bactéricide) 100% f T>CMI (méro pénème)
		Linézolide	85% de T>CMI
		Vancomycine	SSCI>400 (15-20 mg/L en dose intermittente et 20-25 mg/L en dose continue)
		Linézolide	SSCI>80-120 (résiduelles>2 mg/L)
Concentration ou temps-dépendant	SSC/CMI (SSCI)	Fluoroquinolones	SSCI>125 pour les Gram négatifs
		Daptomycine	SSCI>666
		Fluoroquinolones	C _{max} /CMI>10 (prévention de l'émergence de mutant résistant <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>)
		Aminosides	C _{max} /CMI 8-10
		Daptomycine	C _{max} /CMI 59-94

2.4 Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques chez le patient de réanimation

Les patients admis en sepsis en réanimation présentent des pathologies qui influencent souvent le comportement des médicaments dans l'organisme en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Les troubles de vidange gastrique, les états hémodynamiques ou d'hydratation instables, les œdèmes, l'hypoprotidémie, l'insuffisance hépatique, l'altération de la fonction rénale ou encore l'obésité sont des situations qui peuvent affecter les différents paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques : absorption, distribution, métabolisme et élimination.

2.4.1 Variabilité d'absorption

Chez les patients de réanimation, l'absorption digestive est soumise à des variations importantes. Du fait de l'état de vacuité gastrique, l'existence de vomissements et/ou de diarrhées. Ces facteurs peuvent diminuer la biodisponibilité et retarder l'absorption de l'antibiotique, entraînant un risque de concentrations infra-thérapeutiques et justifiant donc souvent une administration parentérale des traitements.

2.4.2 Variabilité de distribution

La distribution des antibiotiques est souvent augmentée chez les patients de réanimation, pour plusieurs raisons. Premièrement, les patients au cours d'un sepsis présentent une modification du débit cardiaque et des défaillances d'organes, à l'origine d'un syndrome de fuite capillaire avec formation d'un « troisième secteur » tissulaire.

Cela entraîne une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles traduisant une extravasation importante et une large diffusion vers un secteur tissulaire ou le liquide d'œdème. C'est notamment le cas des bêtalactamines, aminosides et glycopeptides. Pour ces antibiotiques, il y a alors un risque important de concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques. Les posologies doivent donc être augmentées avec parfois même la nécessité d'administrer une dose de charge pour atteindre des concentrations optimales, d'avoir recours à une administration par perfusion continue et d'utiliser des doses hors AMM du produit.

Tableau 9 : Comparaison du volume de distribution (Vd) et de la demi-vie (T_{1/2}) chez des volontaires sains et des patients de réanimation [24].

		Vd	T_{1/2}
Ceftazidime	Patients de réanimation	56,9	4,8
	Volontaires sains	13,6	1,8
Pipéracilline	Patients de réanimation ⁸	40,7	246
	Volontaires sains	9,6	63
Gentamicine	Patients de réanimation ⁹	25,0	3,6
	Volontaires sains	17,5	2,9

Le deuxième paramètre pouvant expliquer cette augmentation du volume de distribution est la liaison des anti-infectieux aux protéines plasmatiques. L'albumine est la plus abondante de ces protéines et présente de nombreux sites pouvant interagir avec les antibiotiques. La forme non fixée, ou fraction libre (Fu) est la seule pharmacologiquement active, éliminable de l'organisme et diffusible à travers les membranes biologiques vers les cellules et les tissus. Lors d'une hypoalbuminémie, il y a diminution des sites de liaison protéique. Ceci entraîne une augmentation du passage tissulaire et donc du Vd de l'antibiotique.

Environ 40 à 50% des patients de réanimation présentent une hypoalbuminémie. Elle peut être dû à une fuite d'albumine lors de l'augmentation de perméabilité capillaire lié au syndrome inflammatoire [28]. Elle peut également être liée à une diminution de sa synthèse hépatique, dû à une dénutrition, au stress aigu ou à une insuffisance hépato-cellulaire souvent accentué par le remplissage vasculaire.

⁸ *Au cours d'un choc septique*

⁹ *Patients sous ventilation mécanique*

Tableau 10 : Antibiotiques et liaison aux protéines plasmatiques [24].

Antibiotique	% de liaison aux protéines plasmatiques
Gentamicine	<10%
Ceftazidime	<10%
Azithromycine	20%
Fluoroquinolones	10 à 40%
Amoxicilline	15 à 45%
Pipéracilline	30%
Vancomycine	55%
Erythromycine, clarithromycine	65%
Ceftriaxone	80 à 95%
Rifampicine	>80%
Cloxacilline, oxacilline	90%
Teicoplanine	90 à 95%

Enfin, la ventilation mécanique peut également perturber le Vd. Cette dernière augmente la pression intrathoracique et induit une diminution des débits hépatique et rénal. Cela conduit à une augmentation de l'eau extracellulaire et donc une perturbation de l'espace de diffusion.

2.4.3 Variabilité du métabolisme

La grande majorité des médicaments sont métabolisés au niveau hépatique par deux types de réactions enzymatiques. Les enzymes du groupe des cytochromes P450 donnent des métabolites de phase I par réaction d'oxydo-réduction ou d'hydrolyse. Les réactions de phase II aboutissent à la formation de substances conjuguées.

La métabolisation des antibiotiques est extrêmement variable d'une classe d'antibiotique à l'autre. Certaines molécules comme l'érythromycine, la rifampicine, le linézolide sont métabolisés par le foie. Ils sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses à prendre en compte chez les patients de réanimation traités par une multitude de médicaments.

De plus, certains antibiotiques sont eux-mêmes inducteurs (rifampicine) ou inhibiteurs (macrolides) de ces réactions enzymatiques.

A contrario, certaines classes d'antibiotiques comme les bêtalactamines, glycopeptides et aminosides sont peu métabolisés par le foie.

2.4.4 Variabilité d'élimination

La majorité des antibiotiques possèdent une clairance rénale. C'est le cas des molécules hydrophiles non métabolisées tels que les aminosides, glycopeptides et la plupart des bêtalactamines. Leur élimination est liée à l'état de la fonction rénale et du débit de perfusion.

Or, l'insuffisance rénale est fréquemment rencontrée chez les patients de réanimation. Elle peut être d'origine organique ou liée à une hypoperfusion entraînant une diminution de la clairance. Les antibiotiques à élimination rénale majoritaire s'accumulent chez ces patients avec un risque de survenue d'effets indésirables, comme les crises convulsives pour les bêtalactamines. Les posologies doivent donc être adaptées par les réanimateurs, soit par diminution des doses pour les antibiotiques temps-dépendants, soit en espaçant davantage les prises pour les antibiotiques concentration-dépendants.

Plus rarement, la clairance rénale chez ces patients peut être augmentée. En réanimation, cette situation peut être rencontrée lors d'une expansion volémique, lors de l'utilisation d'amines vasopressives qui augmentent le débit cardiaque mais aussi lors de techniques de suppléance d'organe comme l'épuration extrarénale ou la ventilation mécanique.

Ces phénomènes induisent une diminution de la $T_{1/2}$, des concentrations plasmatiques et donc du temps passé au-dessus de la CMI, entraînant une diminution d'efficacité des antibiotiques temps-dépendants.

2.4.5 Cas particulier du patient obèse

La prévalence de l'obésité a plus que doublé depuis 1980. La prise en charge de cette population en réanimation est de plus en plus fréquente.

Le volume de distribution des antibiotiques lipophiles chez ces patients est augmenté du fait de la masse grasse en excès. Par exemple, pour la vancomycine (antibiotique temps dépendant), le volume de distribution est augmenté de 13 à 49%, entraînant une diminution de ses concentrations plasmatiques d'antibiotique [29].

L'obésité peut aussi avoir un impact sur l'élimination des antibiotiques. Une élimination accrue de l'antibiotique peut être observée. C'est le cas de patients dont la taille des reins est plus importante que la moyenne, conduisant à une augmentation du débit et de la clairance rénale.

Dans le cas contraire une diminution de l'élimination peut survenir. En effet, les patients obèses présentent souvent des comorbidités, à l'origine de glomérulopathies, telles que les néphropathies diabétiques ou hypertensives, entraînant donc plutôt une diminution de la clairance rénale et une majoration des concentrations sanguines.

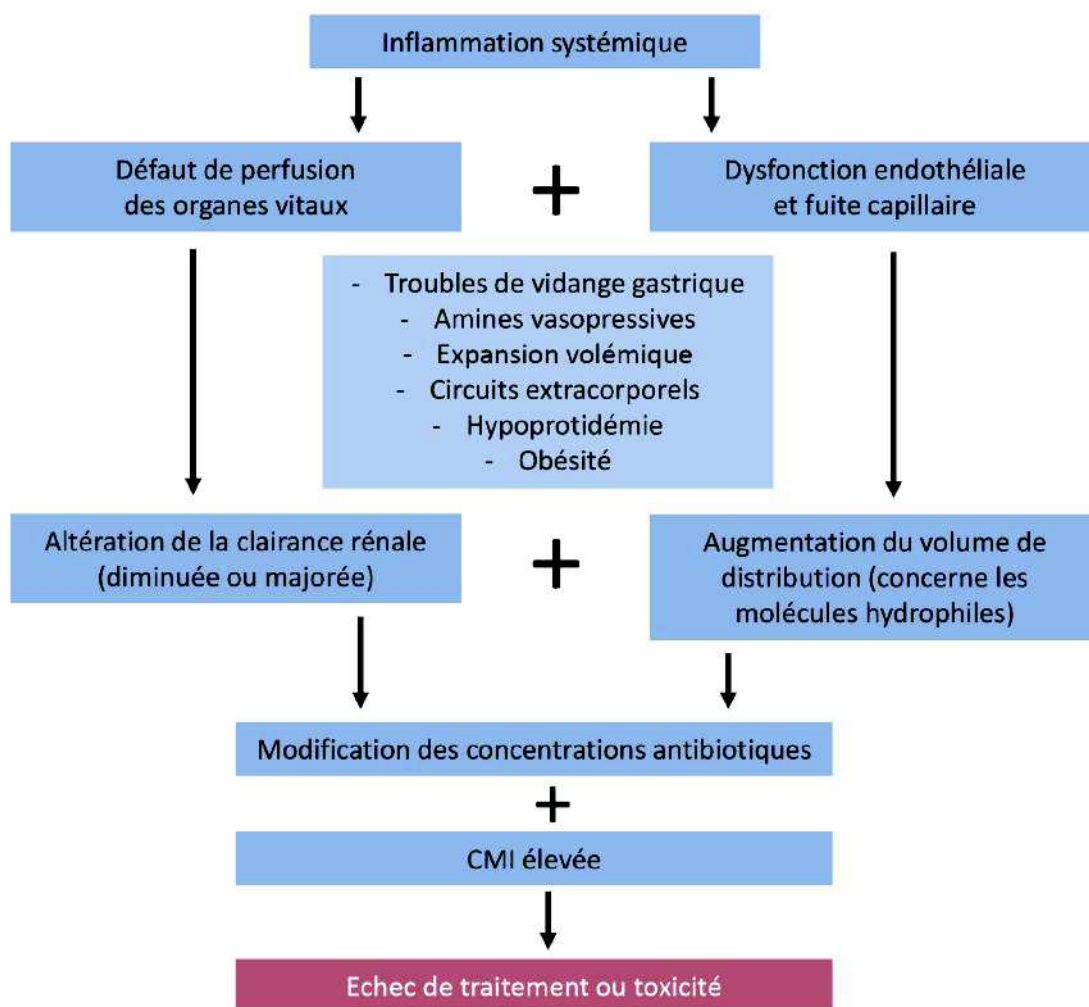


Figure 11 : Modifications physiopathologiques chez le patient de réanimation et leur impact PK/PD sur les antibiotiques. D'après Udy et al [31].

3 Antibiothérapie par bêtalactamines :

focus sur la pipéracilline/tazobactam

3.1 Les bêtalactamines

3.1.1 Historique

En 1928, le médecin anglais de l'hôpital St Mary, Alexander Fleming découvre par hasard les propriétés exceptionnelles de la pénicilline [30]. A l'époque, il étudiait l'effet des lysozymes sur le staphylocoque, protéines enzymatiques présentes dans la salive et les larmes, impliquées dans la défense antibactérienne. En revenant de vacances, il est surpris de constater que ses géloses de staphylocoques sont recouvertes de moisissures verdâtres et cotonneuses, le *Penicillium notatum*. Le microbiologiste observe une zone autour du champignon où les colonies de staphylocoques ne prolifèrent pas. Le champignon semble synthétiser une molécule qui bloque le développement des germes. Il nomme cette substance la "pénicilline", précurseur de la grande famille des bêtalactamines.

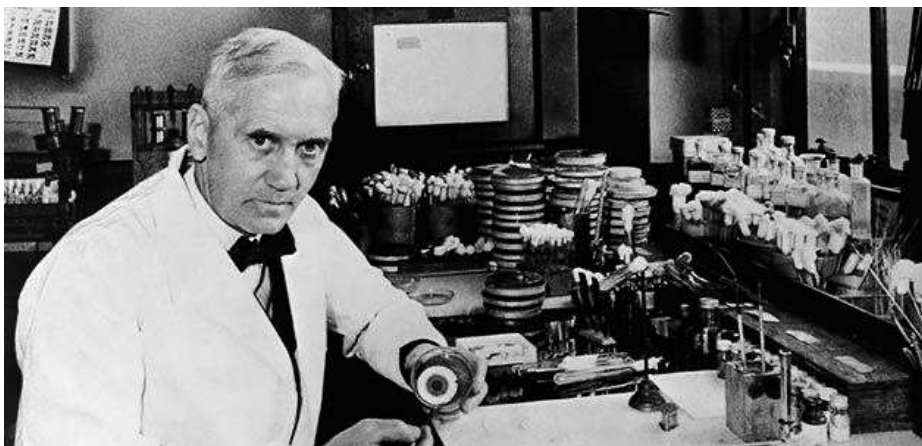


Figure 12 : Alexander Fleming.

La découverte des antibiotiques a fait reculer le taux de mortalité en permettant de guérir de nombreuses maladies infectieuses. C'est sans aucun doute le médicament dont la découverte a le plus bouleversé la médecine et la démographie du XXème siècle.

3.1.2 Mode d'action des bêtalactamines

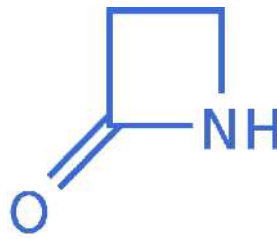


Figure 13 : Cycle bêtalactame.

L'action pharmacologique des bêtalactamines est liée à leur cycle bêtalactame. En effet, ce cycle a une grande affinité pour le site catalytique des protéines liant la pénicilline (PLP) [31]. Les PLP sont des enzymes (transpeptidase et carboxypeptidase) assurant la synthèse et le remodelage du peptidoglycane bactérien qui est un des constituants principaux de la paroi des bactéries.

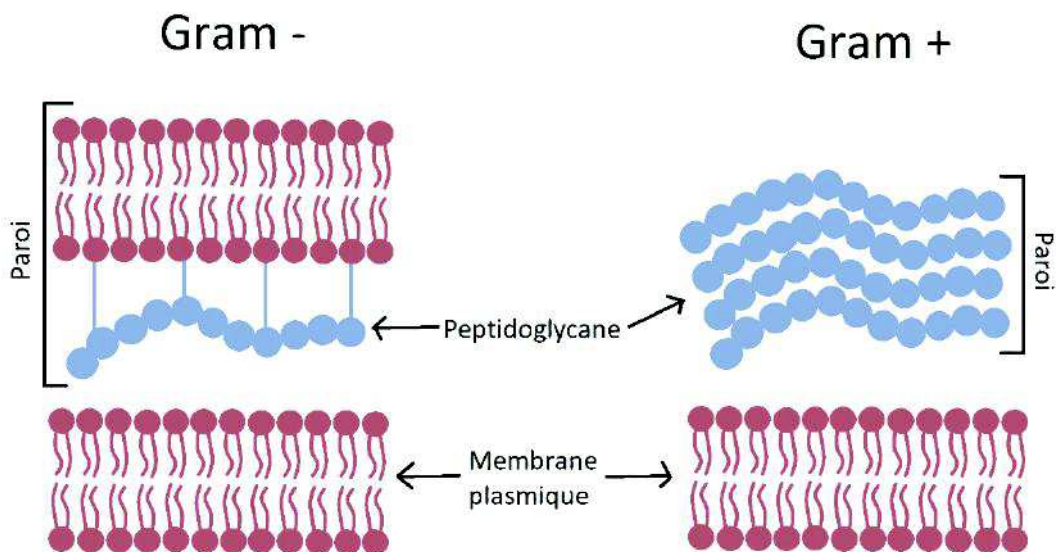


Figure 14 : Schéma de la paroi bactérienne.

Les bêtalactamines exercent une inhibition compétitive des PLP grâce à leur analogie de structure avec le peptidoglycane (motif dipeptide D-ala-D-ala). Dans un second temps, le peptidoglycane est alors dégradé sous l'action d'autolyses, ce qui finalement entraîne la lyse bactérienne et donc un effet bactéricide.

Analogie structurale avec motif du PG : D-Ala-D-Ala

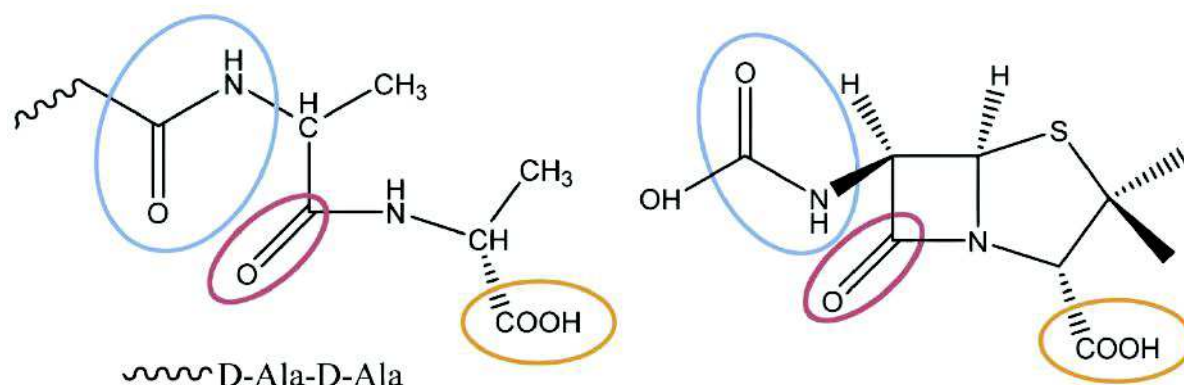


Figure 15 : Inhibition de l'assemblage du peptidoglycane.

3.1.3 Développement de nouvelles bêtalactamines face à l'émergence de résistances

Les bactéries ont toujours eu la capacité de produire des bêtalactamases, enzymes hydrolysant les bêtalactamines. Ce sont des enzymes apparentées aux PLP. Elles sont produites dans l'environnement par les bactéries dans un but de régulation de leur paroi, mais aussi et surtout pour se protéger contre la synthèse de bêtalactamines par d'autres bactéries et champignons. Néanmoins, l'utilisation importante de ces molécules en médecine humaine et vétérinaire a accéléré l'émergence de bactéries productrices de bêtalactamases, par pression de sélection au sein de flores commensales, pathogènes et de l'environnement. Parmi ces enzymes, on peut citer notamment les pénicillinases, céphalosporinases, bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et carbapénémases.

D'autres mécanismes de résistances ont également été mis en évidence. La résistance par modification de cible de l'antibiotique : c'est le cas du staphylocoque résistant à la méticilline (SARM), qui acquiert une PLP2a de moindre affinité pour les bêtalactamines. La diminution de perméabilité de la membrane externe chez les bactéries Gram négatif, ou des mécanismes d'efflux actif favorisant la sortie de l'antibiotique du cytoplasme bactérien.

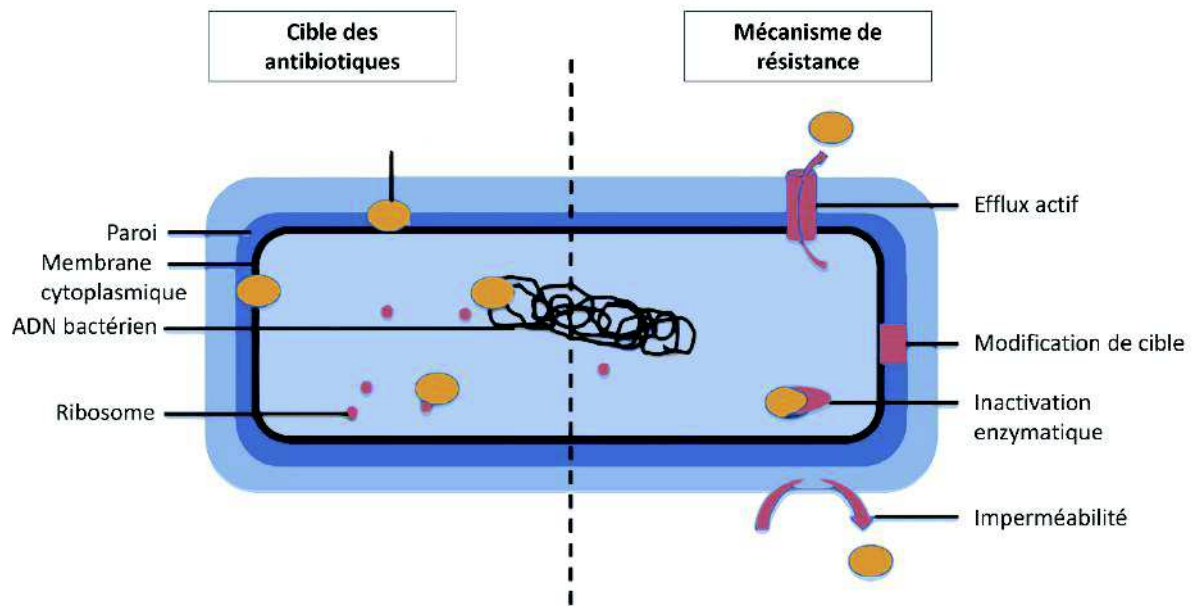


Figure 16 : Cibles et mécanismes de résistance des bactéries.

Devant cette adaptation rapide et intense des bactéries face aux bêtalactamines, l'industrie pharmaceutique a développé au cours du XX^e siècle de nombreuses molécules, classées en différentes familles. Mais le développement de ces nouvelles bêtalactamines a favorisé l'émergence de nouveaux mécanismes d'adaptation et de résistances, mettant en péril l'arsenal thérapeutique disponible dans les années à venir.

Tableau 11 : Bêtalactamines et mécanismes de résistances associés [32].

Type de Bêtalactamine	Mécanisme de résistance
Benzylpénicillines	Pénicillinases staphylococciques
Isoxazolyl-pénicillines	Modification des PLP
Amino-pénicillines	TEM-1 et SHV-1 chez les entérobactéries PSE-1 chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Uréido-pénicillines	TEM-1 et SHV-1 chez les entérobactéries PSE-1 chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Céphalosporines de première génération	TEM-1 Hyperproduction de bêtalactamases de classe C
Céphalosporines de deuxième génération	Hyperproduction de bêtalactamases de classe A par <i>Klebsiella oxytoca</i> Hyperproduction de bêtalactamases TEM et SHV par les entérobactéries Hyperproduction de bêtalactamases de classe C
Céphalosporines de troisième génération	BLSE (bêtalactamase à Spectre Etendu) Hyperproduction de bêtalactamases de classe C Hyperproduction de bêtalactamases de classe A par <i>Klebsiella oxytoca</i>
Céphalosporines de quatrième génération	Modification des PLP + BLSE Hyperproduction spécifique de SHV-5 Hyperproduction de bêtalactamases de classe C
Monobactames	BLSE Hyperproduction de bêtalactamases de classe C Hyperproduction de bêtalactamases de classe A par <i>Klebsiella oxytoca</i>
Carbapénèmes	Métallobêtalactamases

3.1.4 Différentes familles de bêtalactamines

3.1.4.1 Les pénicillines

Les bêtalactamines sont une large classe d'antibiotiques comprenant plusieurs sous-familles : les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de bêtalactamase. Aujourd'hui, c'est la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans le monde.

La benzyl-pénicilline (pénicilline G) isolée par Alexander Flemming en 1928 a rapidement fait face à l'émergence progressive de souches de staphylocoques produisant une pénicillinase. Cela a donc accéléré le développement de composés plus stables résistants à l'hydrolyse par cette enzyme.

Les isoxazolyl-pénicillines (pénicillines du groupe M) sont beaucoup plus stables face à l'hydrolyse par pénicillinase que la pénicilline G.

Les amino-pénicillines (pénicillines du groupe A) ont un spectre antibactérien plus large par rapport à la pénicilline G. L'amoxicilline est aujourd'hui la bêtalactamine la plus utilisée dans ce groupe.

Par la suite, le spectre des bêtalactamines a encore été élargi avec la conception des uréido-pénicillines et des carboxy-pénicillines, dont le mode d'administration est exclusivement parentéral. Ces molécules agissent notamment sur la bactérie nosocomiale *Pseudomonas aeruginosa*.

3.1.4.2 Les céphalosporines

Les céphalosporines possèdent un large spectre antibactérien notamment sur les bacilles Gram négatif. Elles sont classées en quatre générations selon leur spectre d'action et leur capacité de résistance vis-à-vis des différentes céphalosporinases (bêtalactamases dirigées contre les céphalosporines).

Les céphalosporines de première génération couvrent les Cocci Gram positif et quelques espèces Gram négatif. C'est la génération la plus sensible aux céphalosporinases.

Les céphalosporines de deuxième génération ont un spectre plus étendu contre les bactéries à Gram négatif. Elles sont résistantes aux bêtalactamases d'origine plasmidique mais sont sensibles aux céphalosporinases d'origine chromosomique (AmpC).

Les céphalosporines de troisième génération ont un spectre plus large contre les Gram négatif, au détriment d'un spectre plus étroit que les premières et deuxième génération contre les cocci Gram positif. Néanmoins, elles sont très résistantes aux céphalosporinases chromosomiques (AmpC).

En 1983, la découverte des Bêtalactamases à Spectre Étendu (BLSE) marque une nouvelle ère dans l'histoire de la résistance des bactéries aux bêtalactamines [33]. Ces-dernières possèdent une forte activité contre les bêtalactamines, y compris les céphalosporines de troisième génération et les monobactames.

Les céphalosporines de quatrième génération, comprenant le céfépime, ont un très large spectre d'action, incluant les entérobactéries du groupe 3 et 4 déréprimées. Elles sont réservées à l'usage hospitalier pour éviter le développement de résistances.

3.1.4.3 *Les monobactames*

Cette sous-classe ne comprend que l'aztréonam, dont le spectre est limité aux Gram négatif aérobies. Sa très faible biodisponibilité (inférieure à 1%) ne la rend utilisable que par voie parentérale.

3.1.4.4 *Les carbapénèmes*

C'est la sous-classe ayant le spectre le plus large existant chez les bêtalactamines. Les carbapénèmes couvrent la majorité des bactéries Gram négatif et Gram positif. Elles ont une activité bactéricide plus forte et plus rapide car elles fixent les PLP avec une forte affinité. De plus, elles sont très résistantes aux bêtalactamases. Les résistances sont conférées par des métallobêtalactamases, capables de les hydrolyser, ou bien par une diminution de perméabilité des bactéries par altération des porines (comme la porine D2 de *Pseudomonas aeruginosa*).

3.1.4.5 *Les inhibiteurs de bêtalactamases*

Les inhibiteurs de bêtalactamases ne sont pas des antibiotiques car ils n'exercent pas d'effet bactériostatique ou de bactéricidie. Mais ils appartiennent malgré tout à la famille des bêtalactamines du fait du cycle bêtalactame présent dans leur structure chimique. Ils jouent le rôle de substrats suicides qui par effet accepteur de Michaëlis lient les bêtalactamases de façon irréversible, et empêchent définitivement leur action. Cela permet à la bêtalactamine

administrée en en même temps de se fixer aux PLP sans être dégradée. Néanmoins, malgré leur efficacité vis-à-vis de nombreuses bêta-lactamases, ces inhibiteurs n'ont pas d'effet sur les céphalosporinases et les métallobêta-lactamases.

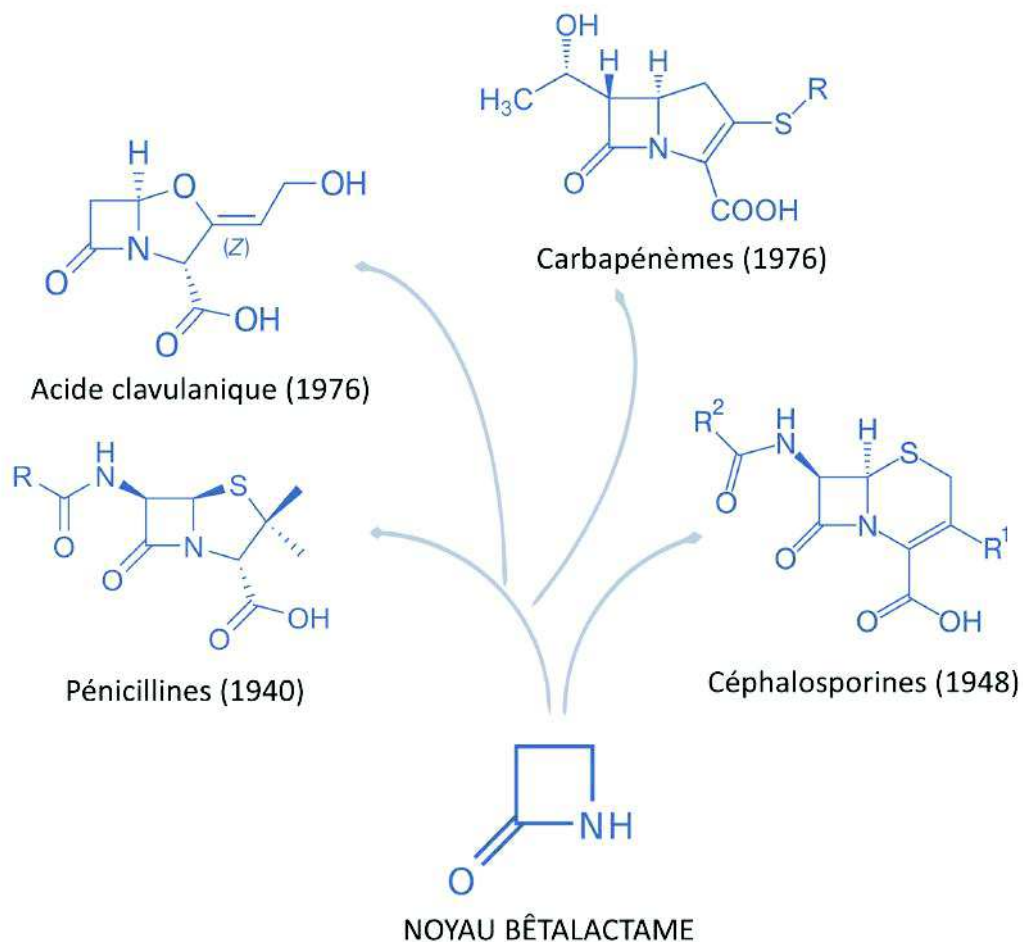


Figure 17 : Représentants de la famille des antibiotiques.

Le noyau bêta-lactame est commun à toutes les molécules de cette famille et confère l'activité antibiotique. Les différences structurales au sein des différentes sous-classes sont notamment responsables des différences de puissance et de spectre d'activité entre les molécules.

Tableau 12 : Antibiotiques représentatifs des différentes sous-classes de bêtalactamines.

Sous-classes de bêtalactamines	Antibiotiques représentatifs
Pénicillines	
Benzyl- pénicillines	Pénicilline G
Isoxazolyl-pénicillines	Cloxacilline, oxacilline
Amino-pénicillines	Ampicilline, amoxicilline, pivampicilline
Uréido-pénicillines	Pipéracilline, azlocilline
Carboxy-pénicillines	Carbénicilline, ticarcilline, témocilline
Amidino-pénicillines	Mécillinam, pivmécillinam
Céphalosporines	
Première génération	Céfalexine, céfalotine, céfazoline
Deuxième génération	Céfoxitine, céfuroxime, céfotétan
Troisième génération	Céfotaxime, ceftriaxome, céfixime, ceftazidime
Quatrième génération	Céfépime
Monobactames	Aztréonam
Carbapénèmes	Imipénème, méropénème, ertapénème
Inhibiteurs de bêtalactamases	Acide clavulanique, sulbactam, tazobactam

3.2 Focus sur l'association pipéracilline/tazobactam

3.2.1 Caractéristiques générales

La pipéracilline est une bêtalactamine de la famille des uréido-pénicillines. Sa structure chimique est proche de l'ampicilline, dont la fonction amine a été substituée par un groupement acyl-urée.

La pipéracilline est caractérisée par un large spectre d'action : bactéries à Gram positif, bactéries à Gram négatif (y compris *Pseudomonas aeruginosa*) et anaérobies. Ce large spectre antibactérien explique son utilisation fréquente en traitement probabiliste dans les infections non documentées, le plus souvent en association avec le tazobactam, un inhibiteur de bêtalactamases secrétées par certaines bactéries qui permet de renforcer son action.

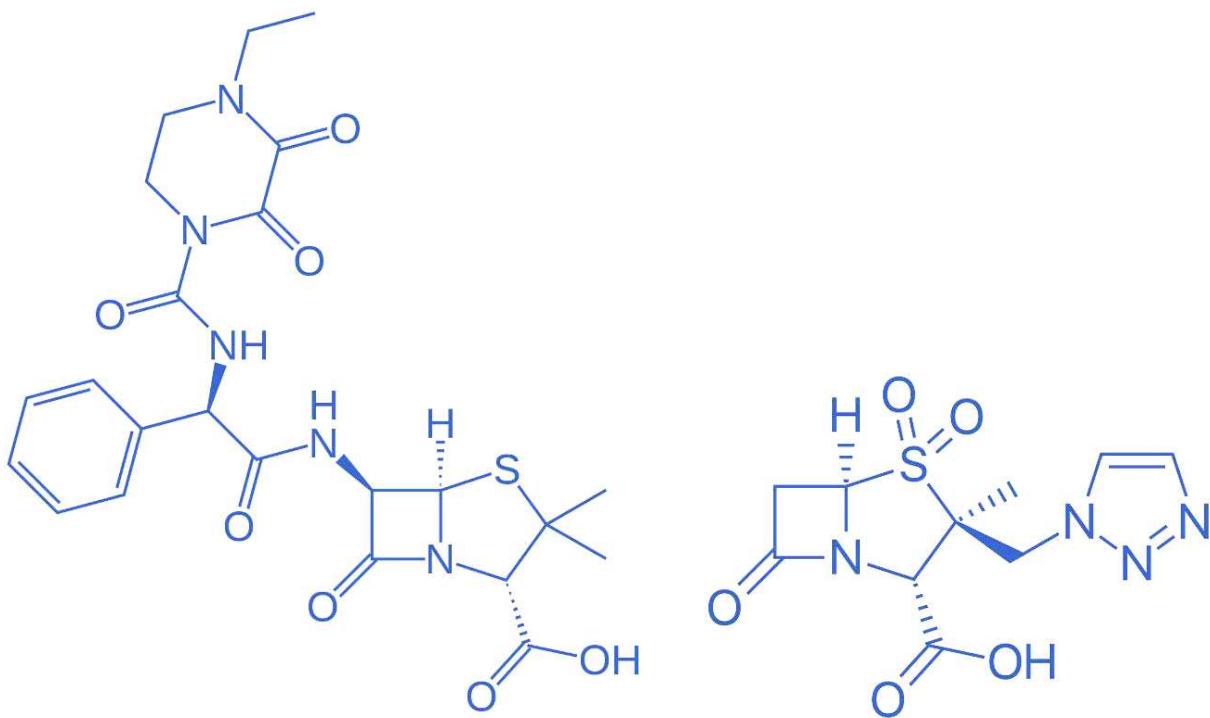


Figure 18 : Structure chimique de la pipéracilline et du tazobactam.

3.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les informations relatives à la pipéracilline/tazobactam proviennent du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

L'absorption par voie orale de la pipéracilline est nulle, d'où une administration parentérale exclusive.

La pipéracilline et le tazobactam sont liés approximativement à 30% aux protéines plasmatiques. Les deux molécules sont largement distribuées dans les tissus et liquides biologiques (muqueuse intestinale, poumons, os...). Le volume de distribution de la pipéracilline est de 0,243 L/kg pour la population moyenne.

Les concentrations tissulaires sont généralement de 50 à 100% celles du plasma.

La pipéracilline est transformée au niveau hépatique en un métabolite déséthyl mineur microbiologiquement actif, tandis que le tazobactam est transformé en un métabolite microbiologiquement inactif.

La pipéracilline et le tazobactam ont une élimination rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La pipéracilline est rapidement excrétée sous forme inchangée, avec 68% de la dose administrée retrouvée dans les urines.

Le tazobactam et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale, avec 80% de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolite.

Le $T_{1/2}$ de la pipéracilline et du tazobactam varie de 0,7 à 1,2 heures. Ce temps de demi-vie court explique son utilisation en plusieurs injections IV ou en perfusion continue.

Il n'y a pas de modification significative de la pharmacocinétique de la pipéracilline par le tazobactam.

3.2.3 Effets indésirables

Comme pour la plupart des bêtalactamines, les effets indésirables les plus fréquents de l'association pipéracilline/tazobactam sont les troubles cutanés (rash, érythème, réactions cutanées de type allergique, etc...) et les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements). A fortes doses, la pipéracilline/tazobactam peut entraîner des effets neurotoxiques (encéphalopathie, confusion, troubles cognitifs, hallucinations...).

3.2.4 Posologie et utilisation en réanimation

L'association pipéracilline/tazobactam existe sous deux dosages : 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam ou 2 g/0,25 g, en poudre pour solution pour perfusion (spécialité Tazocilline®).

Sa reconstitution est faite avec 20 mL de NaCl 0,9% ou d'eau pour préparation injectable. La poudre doit être diluée dans du NaCl 0,9% ou du glucose G5%, pour une solution de 50 à 100 mL.

Sa stabilité est de 24 heures à température ambiante, à l'abri de la lumière.

Son administration se fait soit par perfusion IV de 30 minutes ou perfusion continue sur 8 heures toutes les 8 heures, ou sur 6 heures toutes les 6 heures (ou bien par perfusion de 3 heures).



Figure 19 : Flacon de pipéracilline/tazobactam 4g/500mg. ¹⁰

¹⁰ PUI du CHU de Rouen

4 Étude clinique de la variabilité PK de la pipéracilline/tazobactam

4.1 Contexte clinique

En pratique, les cliniciens appliquent pour les patients atteints de sepsis des protocoles d'antibiothérapie standardisés, à posologies fixes, en suivant des recommandations de sociétés savantes. Néanmoins, du fait des nombreuses altérations pharmacocinétiques observées chez cette population de patients, comment être certain que les doses administrées sont optimales ?

En raison de modifications physiopathologiques importantes associées au sepsis, les concentrations plasmatiques d'antibiotiques sont variables et difficiles à prévoir. La posologie et l'exposition optimales de la pipéracilline-tazobactam constituent donc un défi chez ces patients. Un dosage pharmacologique approprié paraît donc essentiel pour maximiser l'efficacité thérapeutique et minimiser le développement de la résistance aux antimicrobiens.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre du protocole de recherche OPT-TAZ, projet hospitalier de recherche interrégionale (PHRCI), dont un des objectifs principaux est de déterminer les facteurs à l'origine de la variabilité pharmacocinétique de l'association pipéracilline/tazobactam chez les patients de réanimation présentant un sepsis.

4.2 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les principaux facteurs individuels à l'origine d'une variabilité d'exposition à la pipéracilline chez les patients de réanimation.

Les objectifs secondaires de ce travail de thèse étaient les suivants :

- Décrire les caractéristiques de la population de patients inclus dans le protocole et en évaluer la qualité et la pertinence du recueil de données ;
- Évaluer la variabilité d'exposition à la pipéracilline et la variabilité de ses paramètres PK chez les patients de réanimation ;
- Tester statistiquement l'association entre exposition à la pipéracilline et les variables démographiques, cliniques et biologiques des patients de réanimation ;
- Évaluer la pharmacodynamie de l'association pipéracilline/tazobactam ;

- Décrire la pharmacocinétique du tazobactam et évaluer l'efficacité de sa couverture inhibitrice par rapport à la PK de la pipéracilline ;
- Développer un premier modèle pharmacocinétique de population, estimateur bayésien, prédictif des concentrations plasmatiques de pipéracilline dans cette population de patients.

4.3 Matériels et méthodes

4.3.1 Exploitation des données du protocole OPT-TAZ

Le protocole de recherche OPT-TAZ est une étude multicentrique, interrégionale et prospective. Elle concerne les patients adultes présentant un sepsis, hospitalisés en services de réanimation médico-chirurgicale des CHU d'Amiens, Lille et Rouen recevant une antibiothérapie par l'association pipéracilline/tazobactam [34].

Le projet a été initié le 12 mars 2019 et une inclusion de 90 patients a été prévue. Tous les critères d'inclusions et d'exclusion des patients sont détaillés en annexe 1.

4.3.2 Groupe d'étude

Pour ce travail de thèse, nous avons réalisé une analyse intermédiaire per protocole qui portait sur les 20 premiers patients inclus dans les trois centres recruteurs, du 12 mars 2019 au 17 octobre 2019.

4.3.3 Schéma thérapeutique

Chaque patient a reçu le traitement antibiotique pendant au moins 48 heures, de la façon suivante, selon le choix du clinicien :

- **Schéma A** : perfusion IV de 4g de pipéracilline/tazobactam 4g/0,5g pendant 3 heures, toutes les **6 heures**.
- **Schéma B** : perfusion IV de pipéracilline/tazobactam 4g/0,5g pendant 3 heures, toutes les **8 heures**.

4.3.4 Prélèvements réalisés

Un nombre total de dix mesures de concentrations sériques de pipéracilline et de tazobactam ont été effectuées pour chaque patient, de T0 à T120 heures.

Pour les patients traités selon le schéma A, les dosages ont été réalisés à :

- T0, T1H30, T3H, T4H, T5h, puis en résiduel à T6H, T12H, T48H et T120H.

Pour les patients traités selon le schéma B, les dosages ont été fait à :

- T0, T1H30, T3h, T4H, T6H puis en résiduel à T8H, T16H, T24H, T48H et T120H.

4.3.5 Nature des échantillons

Les prélèvements ont été effectués sur tubes secs, acheminés réfrigérés dans un délai maximal de 6 heures au laboratoire. A réception, ils ont été centrifugés (3000 rpm – 10 min), puis le sérum a été aliquoté et congelé à -80°C. Ils ont ensuite été transférés au laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Rouen afin d'être analysés.

4.3.6 Dosage des concentrations plasmatiques

Les dosages sériques de la pipéracilline et du tazobactam ont été réalisés au sein du Laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie du CHU de Rouen par une technique de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CLHP-MS/MS).

Les dosages sériques de pipéracilline et de tazobactam sont réalisés à partir d'un échantillon de sang prélevé sur tube sec. La préparation de l'échantillon requiert 50 µL de sérum et 100 µL de solution précipitante (le méthanol ou MeOH), contenant les étalons internes (la pipéracilline-d5 comme étalon de la pipéracilline et l'amoxicilline-d4 pour le tazobactam, à 0,5 mg/L).

Après centrifugation, 1 µL de surnageant est injecté. Une méthode séparative est ensuite réalisée par chromatographie liquide haute performance (Schimadzu®) à l'aide d'une phase mobile constituée d'un mélange de MeOH à 0,2% d'acide acétique et d'une solution aqueuse de formate d'ammonium à 2 mM et 0,2% d'acide acétique. La séparation chromatographique

est réalisée par un gradient de phase mobile à un débit de 600 µL/min sur une colonne Alltima® HP C18HL 150x3 mm maintenue dans un four à 30°C.

La détection est réalisée par un spectromètre de masse en tandem 4500QTRAP®, équipé d'une source Turbo Ion Spray® (AB Sciex®) en mode Multiple Reaction Monitoring (MRM) après ionisation en mode electrospray positif.

Pour la quantification, une gamme en 6 points est utilisée, réalisée à l'aide de solutions stocks de chaque antibiotique à 1 mg/mL dans l'eau, stockée à -80°C. Ces solutions sont diluées dans un pool de sérums humains délivré par l'Établissement Français du Sang (EFS). L'étendue de mesure comprend des concentrations entre 1 et 20 mg/L et des dilutions au 1/20^{ème} dans le pool de sérum humain permettent d'assurer une mesure jusqu'à 400 mg/L.

Cette méthode a été validée conformément aux recommandations internationales de la FDA (Food and Drug Administration), de l'EMA (European Medicines Agency) et de la norme d'accréditation ISO 15189.

4.3.7 Analyses microbiologiques

Pour chaque patient, des analyses bactériologiques étaient effectuées afin de déterminer si une ou plusieurs espèces bactériennes pouvaient être à l'origine du sepsis du patient. Les souches ont été repiquées sur gélose au sang puis congelées à -80°C en système cryobilles.

La CMI de la pipéracilline/tazobactam a ensuite été testée pour chaque souche en milieu liquide par microdilution (système UMIC) au laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen, sur demande du clinicien.

4.3.8 Visites

Une première visite V1 comprenait une vérification d'éligibilité et l'inclusion du patient, un examen clinique, l'initiation du traitement par pipéracilline/tazobactam et un recueil de données clinicobiologiques. Puis des visites de suivi ont été effectuées à 24 heures (V2), 48 heures (V3) et 120 heures (V4), comprenant les mêmes paramètres.

4.3.9 Calcul des ASC

Le calcul et la représentation graphique des Aires Sous la Courbe (ASC) de pipéracilline/tazobactam ont été réalisés au moyen de Microsoft Excel, Microsoft Corporation. <https://office.microsoft.com/excel>.

4.3.10 Analyses statistiques

Les valeurs démographiques, cliniques et biologiques sont exprimées via la moyenne \pm écart-type.

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel GraphPad® Prism version 8.0.0 pour Windows®, GraphPad® Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com.

L'étude de l'association entre exposition à la pipéracilline et les variables démographiques, cliniques et biologiques des patients de réanimation a été réalisée via des tests non paramétriques Mann-Whitney.

Un $p < 0,05$ était statistiquement significatif.

La représentation graphique des concentrations moyennes de pipéracilline/tazobactam ont été représentées graphiquement via la moyenne \pm Standard Error of the Mean (SEM)

4.3.11 Pharmacocinétique de population

Afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline/tazobactam ($T_{1/2}$, K_e , V_d) et créer un modèle mathématique Bayésien, nous avons utilisé le logiciel Monolix®, version 2019R2. Antony, France : Lixoft SAS, 2019.

4.4 Résultats

4.4.1 Description de la population de patients

Les symboles ou lettres suivants correspondent à :

- \emptyset : Absence d'information
- D : Paramètre non prescrit ou non réalisé par l'investigateur
- K : Paramètre inconnu
- NA : Paramètre non applicable

Les patients sont nommés par un nombre, du N°101 au N°320. Le premier chiffre indique la ville de recrutement : 1 pour Rouen, 2 pour Amiens et 3 pour Lille.

Tableau 13 : Caractéristiques générales du groupe.

N° inclusion	Centre	Schéma	Sexe	Âge	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC (kg/m ²)
101	Rouen	B	Femme	59	47	168	16,7
102	Rouen	A	Homme	22	77	185	22,5
103	Rouen	A	Homme	70	D	173	27,4
104	Rouen	B	Homme	65	87	163	32,7
105	Rouen	A	Femme	39	105	155	43,7
106	Rouen	A	Homme	49	76	183	22,7
206	Amiens	B	Homme	57	70	175	22,9
207	Amiens	B	Femme	64	55	161	21,2
309	Lille	A	Homme	62	91	175	29,7
310	Lille	B	Homme	76	85	160	33,2
311	Lille	A	Homme	49	94	170	32,5
312	Lille	A	Homme	26	100	180	30,9
313	Lille	A	Homme	38	111	180	34,3
314	Lille	A	Femme	58	175	172	56,2
315	Lille	B	Homme	55	108	172	36,5
316	Lille	B	Femme	54	67	159	26,5
317	Lille	A	Homme	52	D	188	31,1
318	Lille	A	Homme	45	98	184	28,9
319	Lille	A	Homme	54	105	165	38,6
320	Lille	B	Femme	62	90	150	40,0
Minimum	NA	NA	NA	22	47	155	16,7
Maximum	NA	NA	NA	76	175	188	56,2
Moyenne	NA	NA	NA	52,8	91,17	170	30,71
Écart-type	NA	NA	NA	13,64	27,65	10,69	9,32

Tableau 14 : Répartition des genres.

	Femmes	Hommes
Nombre	6	14
%	30	70

La population étudiée était constituée à 30% de femmes et 70% d'hommes.

Tableau 15 : Répartition des centres recruteurs.

	Rouen	Amiens	Lille
Nombre	6	2	12
%	30	10	60

Le centre recruteur le plus important était Lille (60%), puis Rouen (30%) et enfin Amiens (10%).

Douze patients ont été traités selon le schéma A (4 g toutes les 6 heures), huit patients ont été traités selon le schéma B (4 g toutes les 8 heures).

La patiente la plus jeune avait 22 ans, le patient le plus âgé avait 76 ans. La moyenne d'âge était de 52,8 ans ($\pm 13,64$ ans).

L'IMC le plus faible était de 16,7 kg/m² et le plus important de 56,2 kg/m². La moyenne était de 30,71 kg/m² ($\pm 9,32$ kg/m²) correspondant au stade d'obésité modérée.

4.4.2 Caractéristiques des infections

Le tableau suivant détaille les caractéristiques des infections à l'origine des sepsis chez les 20 patients étudiés. Les CMI des bactéries isolées ont été soit mesurées en milieu liquide, soit estimées en milieu gélosé ou soit indéterminées. La dernière colonne répertorie les seuils ECOFF proposés par l'EUCAST.

Tableau 16 : Caractéristiques des infections.

N° inclusion	Localisation	Bactérie(s)	Test CMI	CMI pipéracilline	CMI pipéracilline /tazobactam	ECOFF (EUCAST)
101	Poumon	∅	∅	∅	∅	∅
102	Poumon	<i>Staphylococcus aureus</i>	∅	∅	∅	2
103	Poumon	∅	∅	∅	∅	∅
104	Poumon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	∅ ∅	∅ ∅	∅ ∅	0,064 8
105	Abdomen	∅	∅	∅	∅	∅
106	Poumon	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅	∅ ∅ ∅	2 8 0,064
206	Poumon	<i>Escherichia coli</i>	D	D	D	8
207	Bactériémie isolée	<i>Enterobacter cloacae</i>	D	D	D	8
309	Génital	∅	∅	∅	∅	∅
310	Poumon	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	D	D	D	0,064
311	Poumon	<i>Citrobacter koseri</i>	Mesuré	64	16	8
312	Poumon	<i>Escherichia coli</i> <i>Morganella morganii</i>	Estimé Estimé	4 2	4 2	8 2
313	Peau	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	Mesuré Estimé Mesuré	16 4 8	8 4 32	16 8 8
314	Peau	<i>Providencia Stuartii</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Estimé Estimé	≤4 ≤4	≤4 ≤4	8 2
315	Poumon	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Citrobacter koseri</i>	Estimé D	D D	D D	2 8
316	Poumon	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter dijkschoorniae</i>	Estimé D	D D	D D	2 ∅
317	Poumon	∅	∅	∅	∅	∅
318	Poumon	∅	∅	∅	∅	∅
319	Poumon	∅	∅	∅	∅	∅
320	Poumon	<i>Staphylococcus aureus</i>	D	D	D	2

Tableau 17 : Localisations et fréquences des infections.

Localisation	Poumon	Peau	Abdomen	Génital	Autre
Nombre	15	2	1	1	1
%	75	10	5	5	5

Les infections à point de départ pulmonaire étaient les plus fréquentes (75%), devant les infections de la peau (10%), de l'abdomen (5%), génitales (5%) et autres (5%).

Le tableau suivant détaille les types de germes isolés et leurs fréquences en pourcentage.

Tableau 18 : Types de germes et fréquences.

Germe	Gram +		Gram -				
	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>E. Coli</i>	Autres entérobactéries	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>H. influenzae</i>
Nombre	5	2	4	8	1	1	1
%	22,8	9	18,2	36,3	4,5	4,5	4,5
Total	31,8%		68,2%				

Les infections à bactéries Gram négatif étaient plus fréquentes (68,2%) que les infections à bactéries Gram positif (31,8%). Néanmoins, la bactérie la plus fréquemment isolée était un Cocci Gram + *Staphylococcus aureus*. Parmi les Gram négatifs, ce sont les entérobactéries qui ont été les plus isolées, avec 18,2 % d'infections à *Escherichia coli* et 36,3 à autres entérobactéries (pour un total de 54,5%).

Tableau 19 : Proportions d'infections documentées.

Centre recruteur	Identification de l'espèce			Détermination CMI Pipéracilline/tazobactam		
	Rouen	Amiens	Lille	Rouen	Amiens	Lille
Nombre d'infections documentées	3	2	8	0	0	4
%	50	100	66,67	0	0	33,3
Total	65%			20%		

La (ou les) espèce(s) a (ont) été identifiée(s) dans 65% des cas d'infections. Parmi les infections documentées, 54% étaient polymicrobiennes, 46% étaient monomicrobiennes.

La CMI de la pipéracilline/tazobactam a été estimée ou mesurée dans 20% des cas seulement. Pour l'ensemble des inclusions réalisées à ce stade à Rouen et Amiens, nous ne disposons d'aucune CMI des germes isolés.

4.4.3 Paramètres cliniques

4.4.3.1 Ventilation Invasive

La ventilation invasive est un traitement pouvant être proposé pour supporter l'augmentation du travail de respiration qui accompagne typiquement le sepsis. Une grande majorité des patients (85%) étaient traités par ventilation invasive.

4.4.3.2 Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine synthétique qui agit sur les récepteurs adrénergiques α_1 , β_1 et β_2 , utilisée pour le traitement d'un état septique associé à un choc cardiogénique (défaillance myocardique liée au sepsis) [35]. Aucun patient n'était traité par dobutamine au cours de cette étude, ni à V1, ni à V2.

4.4.3.3 Noradrénaline ou adrénaline

La noradrénaline et l'adrénaline sont des amines vasopressives utilisées pour le traitement de l'hypotension engendrée par le sepsis, en complément du remplissage vasculaire. Certains patients ont nécessité l'administration d'une dose supérieure à 0,1 g/kg/min (patients N°103, 105, 311, 312 et 316), pouvant faire évoquer l'aggravation de leur état (évolution probable en choc septique au cours de l'étude).

4.4.3.4 Score de Glasgow

Le score de Glasgow évalue l'état de conscience d'une personne. Son échelle va de 15 (personne parfaitement consciente) à 3 (coma profond). Les scores de Glasgow étaient relativement variés entre chaque patient. Beaucoup de scores étaient cependant manquants au cours de cette analyse intermédiaire du protocole (40% à V1, 50% à V2).

Tableau 20 : Caractéristiques cliniques et thérapeutiques à V1 puis à V2 des 20 premières inclusions dans le protocole OPT-TAZ.

V1								V2						
Patient	PaO2 (kPa)	VI	Dobutamine	Noradrénaline ou adrénaline	Score de Glasgow	T° max	T° min	PaO2 (kPa)	VI	Dobutamine	Noradrénaline ou adrénaline	Score de Glasgow	T° max	T° min
101	7,60	Non	Non	≤ 0,1g/kg/min	15	37,9	37,1	9,5	Non	Non	0	15	38,4	37,0
102	9,6	Oui	Non	0	∅	40,1	38,4	17,7	Non	Non	0	∅	40,0	37,9
103	8,0	Oui	Non	≤ 0,1g/kg/min	∅	39,0	37,4	8,3	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	∅	39,5	37,7
104	8,5	Oui	Non	0	D	38,6	36,8	12,7	Oui	Non	0	∅	37,0	36,8
105	5,8	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	∅	39,0	35,9	9,0	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	∅	38,2	36,5
106	8,3	Oui	Non	0	K	39,2	37,3	9,3	Oui	Non	0	K	39,4	37,8
206	10	Oui	Non	0	3	39,1	37,7	8,5	Oui	Non	0	D	38,8	37,5
207	12	Oui	Non	0	D	38,4	37,1	∅	Non	Non	0	D	∅	∅
309	10,5	Non	Non	0	15	37,7	37,1	∅	Non	Non	0	15	39,2	37,2
310	11,9	Oui	Non	0	15	38,4	36,3	10,9	Oui	Non	0	15	37,7	36,3
311	12,5	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	7	39,4	37,1	13,3	Oui	Non	≤ 0,1g/kg/min	7	38,8	37,9
312	50,9	Oui	Non	0	3	39,3	37,5	11,2	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	3	38,8	36,3
313	10,8	Oui	Non	0	15	39,7	37,3	9,9	Oui	Non	0	15	38,1	37,3
314	12	Non	Non	0	14	36,9	35,0	13,2	Oui	Non	≤ 0,1g/kg/min	14	36,9	34,6
315	9,1	Oui	Non	0	15	38,1	37,4	20,3	Oui	Non	0	15	38,1	37,5
316	13,1	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	3	36,8	38,7	10	Oui	Non	> 0,1g/kg/min	∅	37,8	36,2
317	9,3	Oui	Non	0	∅	39,5	37,7	8,5	Oui	Non	≤ 0,1g/kg/min	∅	39,4	38,8
318	7,7	Oui	Non	0	∅	39,1	37,5	7,5	Oui	Non	0	∅	37,5	36,9
319	9,2	Oui	Non	0	3	38,6	36,8	7,9	Oui	Non	0	3	38,8	37,0
320	22,1	Oui	Non	0	11	39,5	37,3	∅	Oui	Non	0	15	37,7	36,5

4.4.4 Paramètres biologiques

4.4.4.1 Créatinine, urée

La créatinine et l'urée sont des déchets azotés qui s'accumulent dans la circulation sanguine en cas d'insuffisance rénale.

La créatininémie (N : 60-115 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme, 45 - 105 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme) était en moyenne dans des valeurs normales pour les 20 premiers patients inclus dans le protocole OPT-TAZ : 86,63 $\mu\text{mol/L}$ (\pm 67,95 $\mu\text{mol/L}$) à V1 et 96,16 (\pm 77,90 $\mu\text{mol/L}$) à V2. Le taux moyen d'urée (N : 2,5-7,5 mmol/L) était dans des valeurs normales supérieures : 8,25 mmol/L (\pm 5,18 mmol/L) à V1 et 8,76 mmol/L (\pm 5,38 mmol/L) à V2.

Cependant, les patients N°101, 105, 314 et 317 (soit 20% des cas) ont présenté une hypercréatininémie et une hyperurémie, témoins d'une pathologie rénale.

4.4.4.2 Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine (Cl) estime le débit de filtration glomérulaire et donc la fonction rénale d'un individu.

Elle peut être calculée selon la formule suivante :

$$Cl = UV/P$$

Avec Cl : clairance de la créatinine, U : créatinine urinaire, V : diurèse des 24 heures, P : créatinine plasmatique

Au cours de notre étude, nous ne disposions pas systématiquement de la créatinine urinaire, en particulier au centre hospitalier universitaire de Rouen. Cela est sans doute lié aux habitudes de prise en charge et de prescription propres à chaque centre recruteur. C'est pourquoi nous avons calculé la clairance estimée de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault lorsque la mesure de créatinine urinaire était manquante. La formule est la suivante :

$$Cl = k \times p \times (140 - \text{âge}) / P$$

Avec k : 1,23 (homme) ou 1,04 (femme), p : poids, P : créatinine plasmatique

La clairance moyenne à V1 était de 145,27 mL/min (\pm 77,77 mL/min). La clairance moyenne à V2 était de 145,0 mL/min (\pm 95 mL/min). Ces valeurs sont normales (N : 90-120 mL/min)

Cependant, la clairance de la créatinine était diminuée chez les patients N°101, 105 et 314 (soit 15% des patients), concordante avec l'augmentation de la créatinine et de l'urée plasmatique observées chez ces patients.

4.4.4.3 Albumine et protides

Globalement, l'albuminémie (N : 35-45 g/L) était basse à V1 ($22,51 \pm 5,52$ g/L) puis à V2 ($20,81 \pm 4,31$ g/L). Ces résultats sont corrélés à la protidémie moyenne observée (N : 65-80 g/L) qui était également basse à V1, $65,2$ g/L ($\pm 12,16$ g/L), ainsi qu'à V2, $60,70$ g/L ($\pm 11,97$ g/L).

4.4.4.4 Plaquettes

Les plaquettes (N : 150-450 Giga/L) était en moyenne dans les valeurs normales, $270,45$ Giga/L ($\pm 181,19$ Giga/L) à V1 et $259,05$ Giga/L ($\pm 136,83$ Giga/L) à V2. Trois patients (105, 311 et 319) étaient légèrement thrombopéniques (respectivement 99 Giga/L, 94 Giga/L et 96 Giga/L).

4.4.4.5 CRP, fibrinogène, lactates

La CRP et le fibrinogène sont des marqueurs biologiques de l'inflammation. Ces deux paramètres étaient globalement à des taux pathologiques lors des deux visites chez les 20 patients. La CRP (N < 5 mg/L) était en moyenne de $211,09$ mg/L ($\pm 136,62$ mg/L) à V1 et de $205,68$ mg/L ($\pm 101,05$ mg/L) à V2. Le fibrinogène (N : 2-4 g/L) était en moyenne de $6,46$ g/L ($\pm 2,07$ g/L) à V1 et de $6,56$ g/L ($\pm 2,18$ g/L) à V2.

Le taux de lactates (N : 0,5-2,2 mmol/L) est un marqueur d'acidose métabolique. Il est le produit de la glycolyse anaérobie, phénomène survenant lors d'une hypoxie. Dans le cas d'un sepsis, il peut évoquer un état de choc, tel que le choc septique. La grande majorité des patients étudiés (90%) présentaient une concentration de lactates dans le sang normale, inférieure au seuil pathologique, avec une moyenne à V1 de $2,31$ mmol/L ($\pm 3,07$ mmol/L) et à V2 de $2,23$ mmol/L ($\pm 3,63$ mmol/L)

Seuls 2 patients (N°105 et 314) avaient une hyperlactatémie lors des deux visites.

Tableau 21 : Paramètres biologiques à V1 des 20 premières inclusions dans le protocole OPT-TAZ.

N° Inclusion	Créatininémie (mmol/L)	Urée (mmol/L)	Créatinine urinaire	Diurèse (mL)	Clairance de Cockcroft (mL/min)	Albuminémie (g/L)	Protidémie (g/L)	Plaquettes (G/L)	CRP (mg/L)	Fibrogène (g/L)	Lactates (mmol/L)
101	106	6,9	K	4005	37	27,3	78	232	348	D	D
102	46	5,3	17,12	1900	243	18,1	63	231	317	D	D
103	70	11,8	70	D	82	18,3	70	195	375	D	2
104	62	9,8	K	1495	129	17,8	81	270	K	K	1,5
105	154	6,8	D	1450	72	16,9	41	99	D	1,7	13,84
106	63	11,8	K	1370	135	K	74	283	K	K	1,1
206	38	5,8	8,9	2350	188	17	51	170	205	D	1
207	37	5,4	D	1600	117	29,8	D	273	D	D	1,3
309	106	D	60	1350	82	21	D	142	312	D	1,5
310	D	D	D	1560	D	D	D	397	D	D	0,8
311	97	6,6	100	1150	108	24	D	94	0,2	6,2	2,1
312	62	3,3	157	1100	226	20	D	160	324	7,6	1,2
313	89	3,3	73	2400	156	17	D	322	188	8,8	0,7
314	319	23,2	104	900	47	17	65	386	398	7,1	5,2
315	35	11,6	73	1100	323	30	D	246	62	D	0,8
316	44	3,67	38	1850	136	D	D	685	D	D	1,6
317	168	16,6	76	3000	71	26	D	104	186	6,9	0,9
318	53	5	83	2217	216	D	D	251	129	6,8	1,3
319	44	5	63	2100	252	28	68	96	105	7,9	1,5
320	53	6,6	68	920	138	32	61	773	6	5,1	3,2
Minimum	35	3,3	8,9	900	37	16,9	51	94	0,2	1,7	0,7
Maximum	319	23,2	104	4005	323	32	81	773	398	8,8	13,84
Moyenne	86,63	8,25	70,79	1779,84	145,27	22,51	65,2	270,45	211,09	6,46	2,31
Ecart-type	67,95	5,18	36,74	779	77,77	5,52	12,16	181,19	136,62	2,07	3,07

Tableau 22 : Paramètres biologiques à V2 des 20 premières inclusions dans le protocole OPT-TAZ.

N° Inclusion	Créatininémie (mmol/L)	Urée (mmol/L)	Créatinine urinaire	Diurèse (mL)	Clairance de Cockroft (mL/min)	Albuminémie (g/L)	Protidémie (g/L)	Plaquettes (G/L)	CRP (mg/L)	Fibrogène (g/L)	Lactates (mmol/L)
101	149	12,5	K	1310	27	D	78	242	348	D	D
102	48	5,7	D	1085	227	D	60	241	D	D	D
103	75	11,8	D	1070	100	18,3	65	254	0	D	1,12
104	61	9,5	K	2705	132	K	78	274	K	K	1,5
105	271	9	6,5	370	41	D	40	116	181	3	14,95
106	109	16,7	K	1560	D	K	66	403	K	K	K
206	42	4,8	4	6250	D	15,6	55	190	234	D	1,4
207	37	3,6	181	1550	117	25,8	62	269	99,8	D	D
309	97	10	D	2650	91	D	D	135	215	9,9	D
310	D	D	D	1500	D	D	D	D	D	D	0,5
311	80	5	128	1250	D	D	D	128	D	7,1	1,2
312	53	5	68	3000	286	D	D	302	340	D	1,3
313	89	3,3	114	3100	152	18	D	293	222	6,8	0,6
314	310	23,2	30	1750	51	18	49	224	324	4,9	4,2
315	44	8,3	29	1400	261	D	D	229	D	D	0,9
316	44	3,3	4	5500	D	D	D	726	149	D	1,9
317	168	16,6	60	4650	83	24	54	168	254	7,8	1,3
318	35	5	50	1783	327	D	D	311	D	D	0,7
319	62	6,6	141	1100	D	D	D	113	109	D	1,2
320	53	6,6	24	2400	141	26	D	304	198	6,4	0,7
Minimum	35	3,3	4	370	27	15,6	40	113	0	3	0,5
Maximum	310	23,2	181	6250	327	26	78	726	348	9,9	14,95
Moyenne	96,16	8,76	64,58	2299,15	145	20,81	60,70	259,05	205,68	6,56	2,23
Ecart-type	77,90	5,38	58,40	1558,64	95	4,31	11,97	136,83	101,05	2,18	3,63

4.4.5 Évaluation de la variabilité d'exposition à la pipéracilline

Les dosages des concentrations sériques de pipéracilline lors de la première perfusion, aux temps T0, T1H30, T3H, T4H, T5H, T6H et T8H ont permis de tracer les courbes pharmacocinétiques des 20 patients.

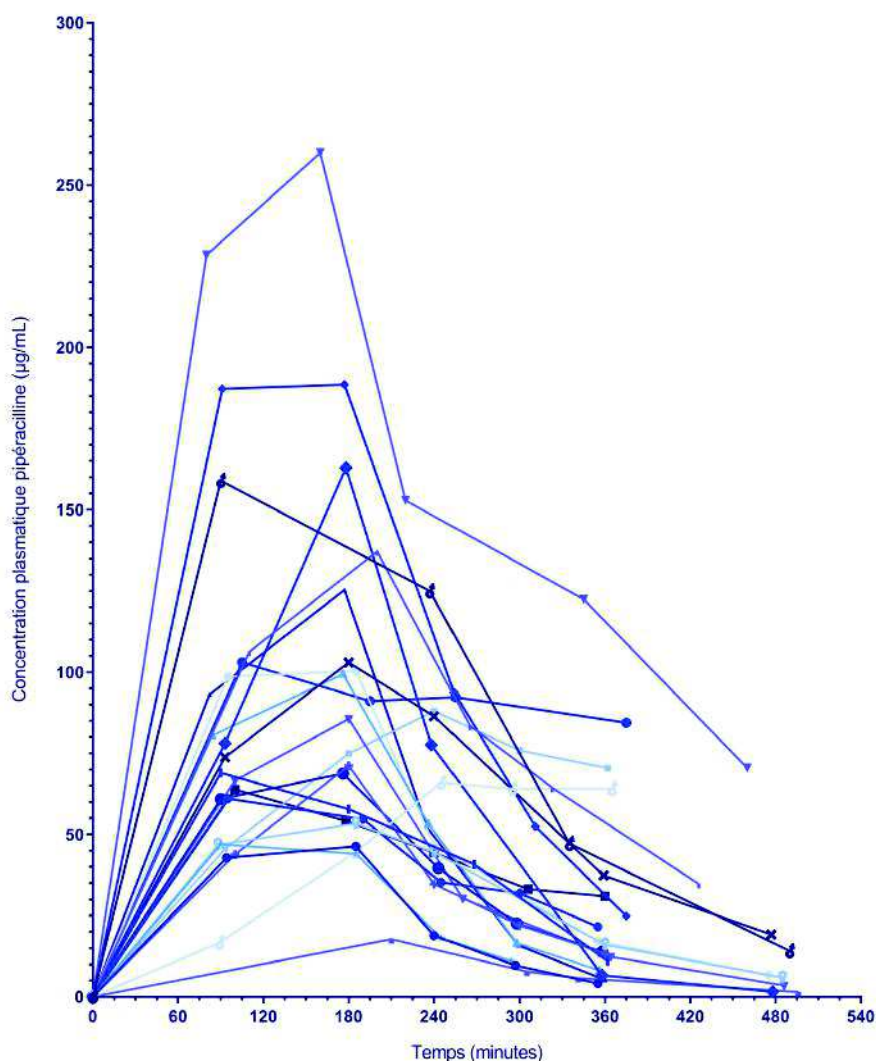


Figure 20 : Evolution des concentrations sériques de pipéracilline mesurées lors de la première injection chez les 20 premiers patients inclus dans le protocole OPT-TAZ.

Pour la grande majorité, le pic apparent de concentration maximale était atteint au bout de 3 heures et correspondait à la fin de première perfusion. Cette valeur variait d'un minimum de 17,8 µg/mL (patient N°320) à un maximum de 260 µg/mL (patient N°101).

La concentration sérique était ensuite décroissante jusqu'à l'injection suivante à T+8 heures ou T+6 heures après administration selon le schéma d'administration A ou B,

respectivement. Graphiquement, la pipéracilline semble suivre une cinétique monocompartimentale décroissante.

4.4.5.1 Aire sous la courbe des concentrations sériques

Le tableau suivant détaille les aires sous la courbe (ASC) des concentrations sériques de pipéracilline des 20 patients, de 0 à 6 heures pour tous ($ASC_{0 \rightarrow 6H}$); de 0 à 8 heures pour les patients concernés par le schéma de perfusion B ($ASC_{0 \rightarrow 8H}$).

Tableau 23 : Aires Sous la Courbe de 0 à 6 heures et de 0 à 8 heures.

Patient	ASC_{0-6H} (mg.h/L)	ASC_{0-8H} (mg.h/L)
101	971,22	1156,08
102	369,46	NA
103	703,30	NA
104	412,84	436,70
105	361,98	NA
106	318,66	NA
206	271,25	287,40
207	435,73	443,92
309	556,16	NA
310	220,94	243,87
311	123,20	NA
312	236,68	NA
313	212,30	NA
314	244,12	NA
315	259,73	338,71
316	608,03	687,59
317	522,34	NA
318	151,27	NA
319	241,83	NA
320	55,50	64,93
Minimum	55,50	64,93
Maximum	971,22	1156,08
Moyenne	363,83	457,40
Écart-type	220,27	334,74
CV	60,54	73,18

L'exposition globale à la pipéracilline dès la première administration, représentée par l'aire sous la courbe de 0 à 6 heures varie d'un minimum de 55,50 mg.h/L (patient N°320) à un maximum de 971,22 mg.h/L (patient N°101), avec une valeur moyenne de 363,83 mg.h/L et un écart-type de 220,27 mg.h/L. Le coefficient de variation est de 60,54%.

L'aire sous la courbe de 0 à 8 heures varie d'un minimum de 64,93 mg.h/L (patient N°320) à un maximum de 1156,08 mg.h/L (patient N°101), avec une valeur moyenne de 457,40 mg.h/L et un écart-type de 334,74 mg.h/L. Le coefficient de variation est de 73,18%.

4.4.5.2 Concentrations résiduelles

Le tableau suivant détaille les concentrations résiduelles de chaque patient, aux temps T6H, T8H, T12H, T16H, T24H, T48H et T120H.

Les valeurs en bleu correspondent aux concentrations sériques comprises dans l'intervalle thérapeutique (80-160 µg/mL), théoriquement efficace pour traiter une infection non documentée, proposé par la Société Française de Pharmacologie et Toxicologie (SFPT).

Tableau 24 : Concentrations résiduelles de pipéracilline (µg/mL).

N° inclusion	T6H	T8H	T12H	T16H	T24H	T48H	T120H	Moyenne	Écart-type	CV
101	122,4	70,5	NA	140,3	224,2	343,4	255,2	192,67	100,23	52,02
102	5,2	NA	10,9	NA	11,6	12	9,9	9,92	2,76	27,78
103	24,9	NA	54,8	NA	60,9	38,02	0,42	35,81	24,32	67,93
104	17,12	6,74	NA	8,3	22,71	13,31	NA	13,64	6,53	47,89
105	70,46	NA	88,02	NA	101,1	214,56	102,58	115,34	56,94	49,37
106	8,18	NA	14,1	NA	15,37	48,19	16,11	20,39	15,85	77,74
206	12,37	3,51	3,25	NA	1,72	3,6	∅	4,89	4,25	86,92
207	6,63	1,56	NA	3,86	4,07	6,95	1,96	4,17	2,26	54,22
309	34,8	NA	38,5	NA	57,9	59,6	23,4	42,84	15,57	36,33
310	16,08	5,93	NA	8,17	38,94	9,68	∅	15,76	13,50	85,64
311	∅	NA	∅	NA	22,8	15	0	12,60	11,59	91,97
312	21,59	NA	∅	NA	∅	∅	∅	∅	∅	∅
313	13,44	NA	30,98	NA	18,72	37,99	7,11	21,65	12,66	58,50
314	64,14	NA	99,2	NA	99,96	137,59	38,46	87,87	37,92	43,15
315	11	70	NA	88	7,9	5,8	∅	36,54	39,32	107,62
316	47,2	14,1	NA	10,6	542,17	187	12	135,51	210,44	155,29
317	97,8	NA	84,4	NA	7,3	∅	17,7	51,80	45,91	88,62
318	4,14	NA	8,93	NA	14,62	10,11	49,69	17,50	18,38	105,03
319	31	NA	41,3	NA	43,2	26,4	∅	35,48	8,08	22,78
320	5,8	1,5	NA	6,9	4,3	2,2	38,2	9,82	14,06	143,19
Minimum	5,2	1,56	3,25	3,86	1,72	2,2	0			
Maximum	122,4	70,5	99,2	140,3	224,2	343,4	255,2			
Moyenne	32,33	21,73	43,13	38,02	68,39	65,08	38,18			
Écart-type	33,7	30,21	34,37	54,19	126,52	94,54	67,39			
CV	104,26	139,03	79,7	142,54	184,98	145,27	176,51			

4.4.5.2.1 Variabilité intra-individuelle

Ces données mettent en évidence la variabilité intra-individuelle des concentrations résiduelles des 20 patients (Tableau 24).

Certains patients (N°315, N°316, N°318, N°320) ont des coefficients de variation supérieurs à 100% (respectivement 107,62%, 155,29%, 105,03% et 143,19%), témoignant d'une grande variation des concentrations sériques au cours de leur traitement par pipéracilline/tazobactam.

Certains patients (N°102, N°104, N°105, N°309, N°314 et N°319) ont un coefficient de variation <50% (respectivement 27,78%, 47,89%, 49,37%, 36,33%, 43,15% et 22,78%), témoignant d'un maintien plus homogène des concentrations sériques au cours de leur traitement par pipéracilline/tazobactam.

Le patient N°320 présente la valeur moyenne la plus faible de concentrations résiduelles de pipéracilline : 9,82 µg/mL (\pm 14,06 µg/mL).

Le patient N°301 présente la valeur moyenne la plus importante de concentrations résiduelles de pipéracilline : 192,67 µg/mL (\pm 100,23 µg/mL).

4.4.5.2.2 Variabilité inter-individuelle

Ces données mettent également en évidence la variabilité inter-individuelle des concentrations résiduelles entre les 20 patients (Tableau 24).

Cette variabilité du groupe étudié semble très importante, au vu des CV quasiment tous >100% aux différents temps résiduels : 104,26% à 6H, 139,03% à 8H, 79,7% à 12H, 142,54% à 16H, 184,98% à 24H, 145,27% à 48H et 176,51% à 120H.

4.4.5.2.3 Efficacité thérapeutique

Si l'on se réfère à l'intervalle thérapeutique théorique des concentrations de pipéracilline efficaces pour traiter une infection non documentée, proposé par la SFPT : 80-160 µg/mL, seuls 4 patients, N°101, 105, 314 et 316 (25% du groupe) présentent des concentrations efficaces à 24 heures et à 48 heures de traitement. A 120 heures, cela ne concerne plus que 2 patients (N°101 et 105), soit 10% des patients seulement.

4.4.6 Évaluation de la variabilité des paramètres PK de la pipéracilline

4.4.6.1 Volume de distribution et $T_{1/2}$ de la pipéracilline

Le volume de distribution et la constante d'élimination (K_e) retrouvés dans notre population de patients ont été estimés grâce au logiciel de pharmacocinétique de population Monolix®. Le temps de demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) a ensuite été obtenu à partir du K_e , par la formule mathématique suivante :

$$T_{1/2} = \ln(2)/K_e$$

Tableau 25 : Volumes de distribution et $T_{1/2}$ de la pipéracilline.

Patient	Vd (L)	K_e (h ⁻¹)	$T_{1/2}$ (heures)	IMC (kg/m ²)	Clairance Cockroft (mL/min)
101	10,27	0,21	3,38	16,7	37
102	14,61	0,85	0,81	22,5	243
103	12,28	0,47	1,47	27,4	82
104	24,27	0,45	1,53	32,7	129
105	43,67	0,13	5,55	43,7	72
106	14,79	0,73	0,94	22,7	135
206	24,52	0,68	1,02	22,9	188
207	12,74	0,77	0,9	21,2	117
309	21,83	0,35	1,96	29,7	82
310	38,41	0,45	1,53	33,2	70
311	49,32	0,29	2,42	32,5	108
312	34,21	0,45	1,55	30,9	226
313	58,15	0,12	5,59	34,3	156
314	68,28	0,06	10,73	56,2	47
315	38,99	0,15	4,59	36,5	229
316	5,77	0,67	1,03	26,5	136
317	22,92	0,24	2,86	31,1	71
318	53,46	0,38	1,83	28,9	216
319	44,71	0,27	2,55	38,6	252
320	81,7	0,47	1,48	40	138
Minimum	5,77	0,12	0,81	16,7	37
Maximum	81,7	0,85	10,73	56,2	252
Moyenne	31,93	0,41	2,69	30,71	145
Écart-type	19,9	0,23	2,39	9,32	77,8
CV	62,32	56,10	88,85	30,35	53,66

Les volumes apparents de distributions varient d'un minimum de 5,77 L (patient N°316) à un maximum de 81,7 L (patient N°320). La moyenne est de 31,93 L (\pm 19,9L), soit 0,456 L/kg pour un individu de 70 kg.

4.4.7 Association entre l'exposition à la pipéracilline et les variables démographiques, cliniques et biologiques

Nous avons étudié la corrélation existante entre des variables individuelles démographiques ou clinico-biologiques et ces constantes PK.

La corrélation existante entre l'IMC des patients et le volume de distribution de la pipéracilline a été évaluée par régression linéaire et est présentée en figure N°21.

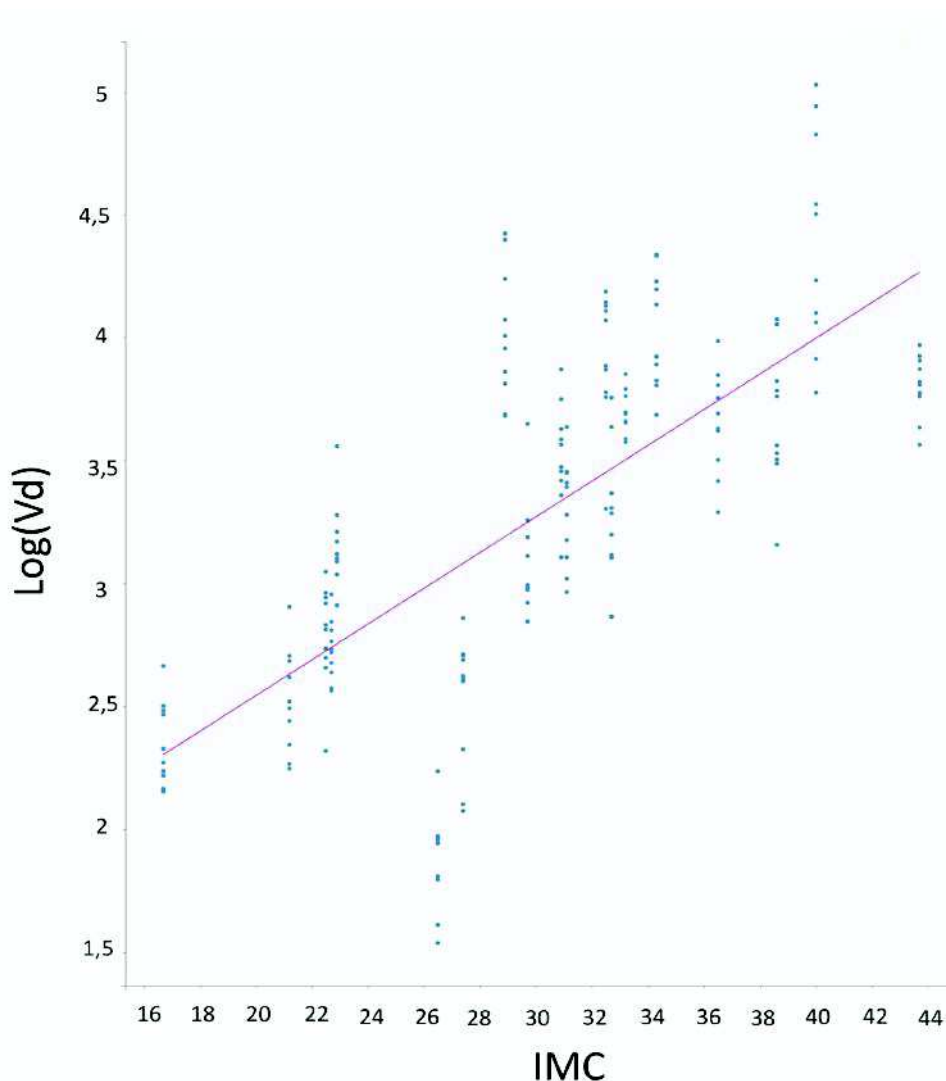


Figure 21 : régression linéaire entre IMC et log(Vd).

La variation du volume de distribution apparait proportionnelle à la variation de l'IMC dans cette population de patients ($r^2 = 0,722$). Ainsi, plus l'IMC est important, plus le volume de distribution augmente.

4.4.7.1 Influence de la clairance rénale

Nous avons évalué l'influence de la clairance de la créatinine sur le $T_{1/2}$ (h). Nous avons composé 2 groupes :

- Les patients dont la clairance était inférieure à 100 mL/min à V1 (n = 6) ;
- Les patients dont la clairance était supérieure à 100 mL/min à V1 (n = 13).

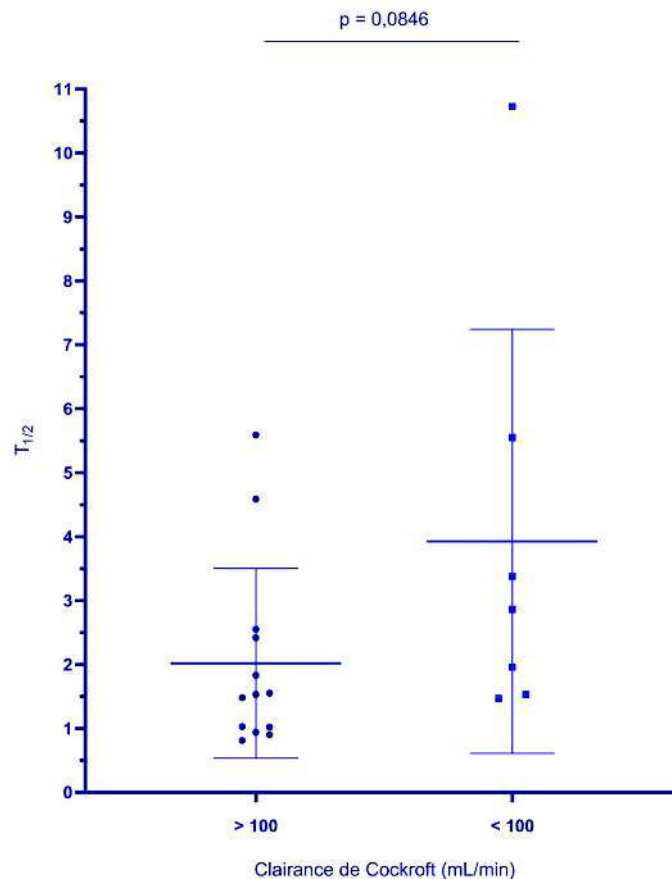


Figure 22 : Influence de la clairance rénale sur le temps de demi-vie.

L'influence de la clairance sur le temps de demi-vie sérique n'apparait pas significative ($p = 0,0846$). Cependant, il semble exister ici une tendance en faveur d'une augmentation du temps de demi-vie lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 100 mL/min. Cette

tendance sera à confirmer sur un effectif de patients plus important, à l'issue des inclusions du protocole de recherche.

D'autre part, nous avons testé l'influence de la clairance de la créatinine sur l'AUC_{0-6H} de façon univariée chez les 20 patients. Nous avons composé 2 groupes :

- Les patients dont la clairance était inférieure à 100 mL/min (n = 6) ;
- Les patients dont la clairance était supérieure à 100 mL/min (n = 13).

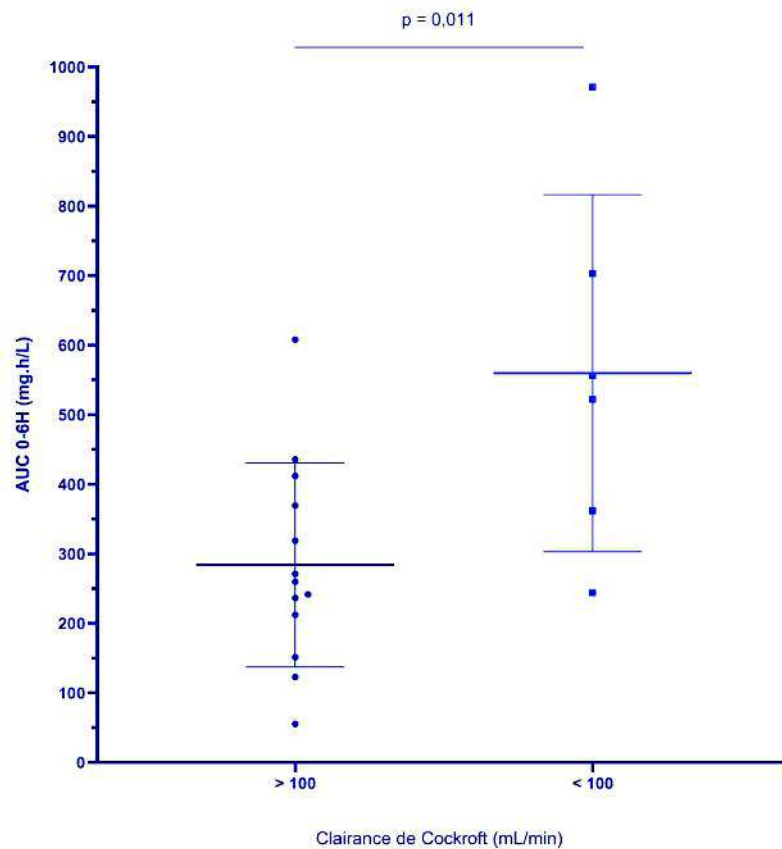


Figure 23 : Influence de la clairance rénale sur l'AUC_{0-6H} de la première administration de piperacilline.

La clairance de la créatinine modifie l'exposition à l'antibiotique. Lorsqu'elle est inférieure à 100 mL/min (correspondant à une fonction rénale insuffisante), l'exposition est significativement plus importante ($p = 0,011$) que lorsqu'elle est supérieure à 100 mL/min (correspondant à une fonction rénale normale). Ce résultat est en accord avec la tendance observée précédemment (augmentation du $T_{1/2}$ en fonction de l'insuffisance rénale).

4.4.7.2 Influence de l'IMC

Nous avons également évalué l'influence de l'IMC sur l'AUC_{0-6H} chez les 20 premiers patients inclus dans le protocole. Nous avons pour cela composé 2 groupes, compte tenu de l'effectif limité et de manière à obtenir deux groupes comparables :

- Les patients dont l'IMC était inférieur à 30 kg/m² (n = 10, sans obésité) ;
- Les patients dont l'IMC était supérieur à 30 kg/m² (n = 10, obésité).

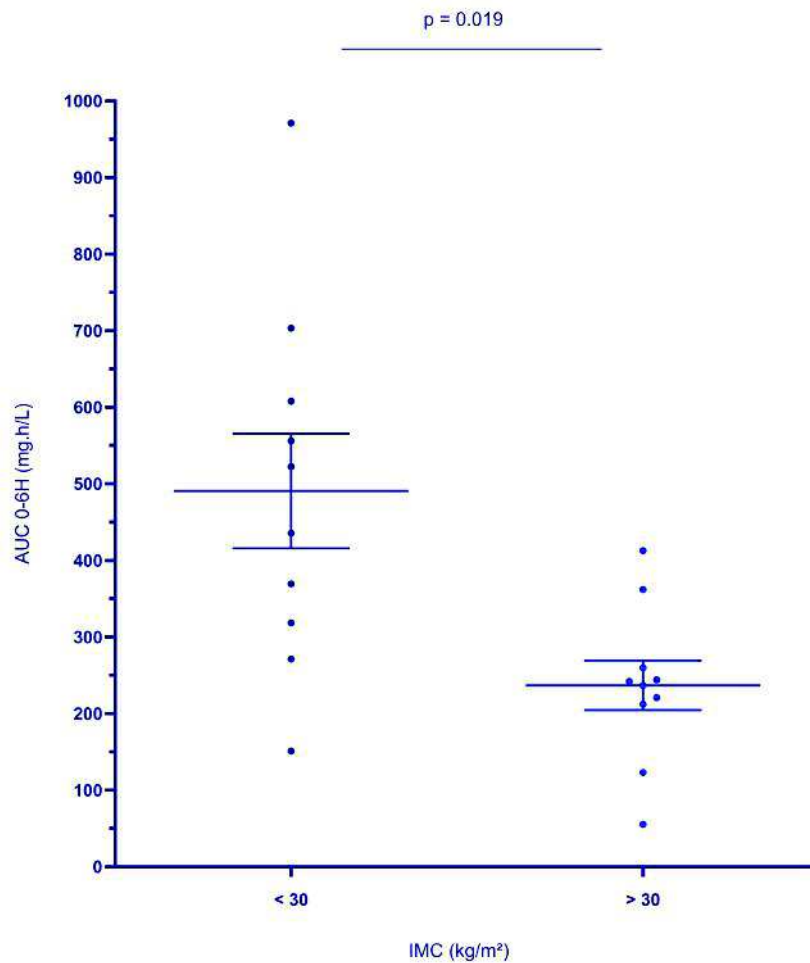


Figure 24 : Influence de l'IMC sur l'AUC_{0-6H} de la première administration de piperacilline.

L'indice de masse corporelle modifie clairement l'exposition à l'antibiotique. Lorsque l'IMC est supérieur à 30 kg/m² (correspondant à une obésité), l'exposition est significativement moins importante (p = 0,019) que lorsque l'IMC est inférieur à 30.

4.4.7.3 Influence de la concentration plasmatique d'albumine

Nous avons testé l'influence du taux d'albumine sur l' AUC_{0-6H} chez les 20 patients. Nous avons composé 2 groupes :

- Les patients dont l'albumine était inférieure à 20 g/L (n = 7) ;
- Les patients dont l'albumine était supérieure à 20 g/L (n = 9).

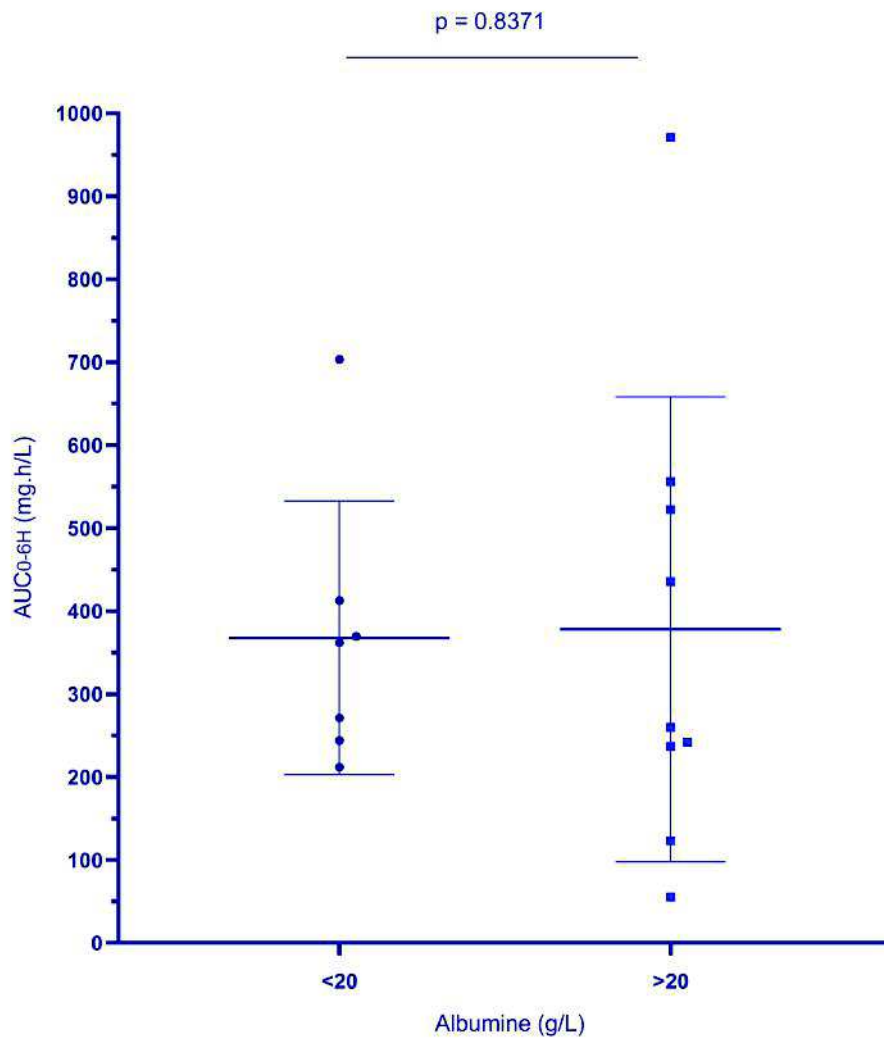


Figure 25 : Influence du taux d'albumine sur l' AUC_{0-6H} .

La variation de la concentration plasmatique d'albumine ne modifie pas significativement l'exposition à l'antibiotique ($p = 0,8371$).

4.4.7.4 Influence de la Ventilation Invasive (VI)

Nous avons testé l'influence de la ventilation invasive sur l' AUC_{0-6H} chez les 20 patients.

Nous avons composé 2 groupes :

- Les patients bénéficiant d'une ventilation mécanique (n = 16) ;
- Les patients qui ne bénéficiaient pas d'une ventilation (n = 4).

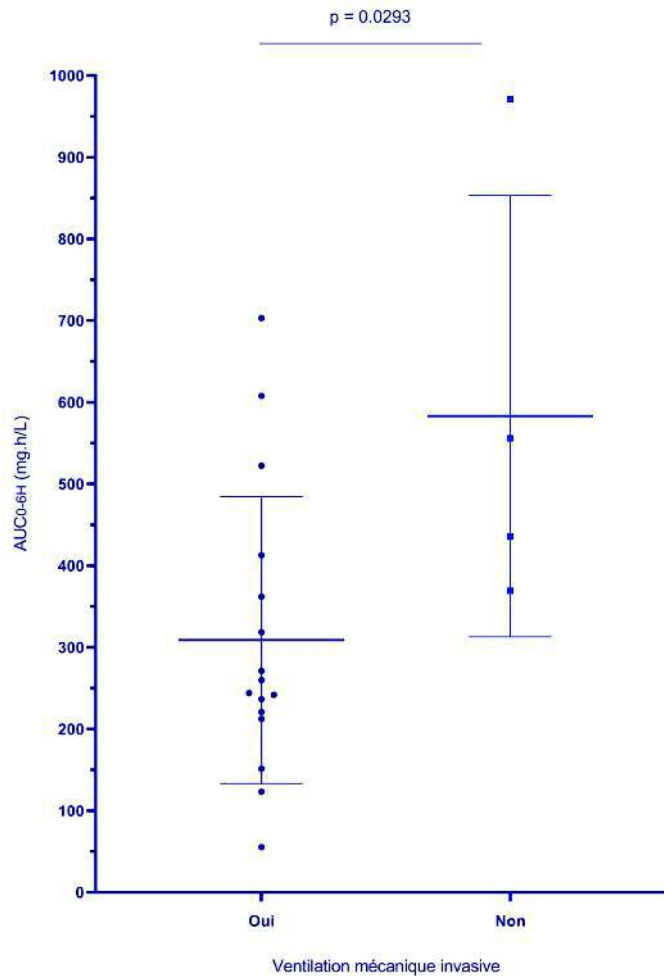


Figure 26 : Influence de la ventilation mécanique invasive sur l' AUC_{0-6H} .

La ventilation invasive semble influencer significativement l'exposition à l'antibiotique dans notre série de patients. Les patients sous assistance ventilatoire étaient significativement moins exposés ($p = 0,0293$) à la pipéracilline que les autres patients. Cependant, les groupes étaient déséquilibrés : 16 patients sous VMI, 4 sans VMI.

4.4.8 Évaluation de la pharmacodynamie de la pipéracilline dans la population étudiée

Afin d'apprécier l'efficacité du traitement au cours du temps, nous avons comparé les concentrations résiduelles libres (fraction libre d'antibiotique = 70% de la forme totale environ [49]) des 20 patients inclus à ce stade de l'étude, aux objectifs thérapeutiques théoriques à atteindre pour chaque infection. Pour rappel, les concentrations d'antibiotique devaient être maintenues supérieures ou égales à 4 fois la CMI pendant 100% du temps pour garantir une efficacité optimale.

Nous avons calculé ce seuil de 4xCMI en prenant les CMI mesurées lorsqu'elles étaient disponibles. Pour les autres patients dont nous disposions seulement de l'espèce bactérienne, nous avons utilisé par défaut les seuils ECOFF de l'EUCAST.

Enfin, pour les infections non documentées, nous avons attribué d'emblée le seuil de résistance théorique du germe le moins sensible du spectre antibactérien de l'association pipéracilline/tazobactam, à savoir *Pseudomonas aeruginosa* (CMI : 16 mg/L, soit une cible minimale de 4xCMI = 64 mg/L).

Le tableau suivant détaille les pourcentages de patients dont la concentration est supérieure à 4xCMI à chaque temps résiduel de l'étude.

Les valeurs de concentrations en bleu sont supérieures à l'objectif thérapeutique de 4xCMI (Tableau 26).

Les valeurs de concentrations en rouges sont inférieures à l'objectif thérapeutique de 4xCMI (Tableau 26).

Tableau 26 : Évaluation du pourcentage d'efficacité pharmacodynamique.

Patient	4xCMI	T6H	T8H	T12H	T16H	T24H	T48H	T120H
101	64	85,7	52,1	∅	98,2	156,9	240,3	178,6
102	8	3,6	∅	7,63	∅	8,1	8,4	6,9
103	64	17,4	∅	38,3	∅	42,6	26,6	0,2
104	32	12,0	4,9	∅	5,8	15,8	9,3	∅
105	64	49,3	∅	61,6	∅	70,7	150,1	71,8
106	32	5,7	∅	9,87	∅	10,7	33,7	11,2
206	32	8,7	2,5	2,2	∅	1,2	2,5	∅
207	32	4,6	1,1	∅	2,7	2,8	4,8	1,3
309	64	34,8	∅	26,9	∅	40,5	41,7	16,3
310	0,256	11,3	4,3	∅	5,7	27,2	6,7	∅
311	32	∅	∅	∅	∅	15,9	10,5	0
312	32	15,1	∅	∅	∅	∅	∅	∅
313	64	9,4	∅	21,6	∅	13,1	26,5	4,9
314	32	44,9	∅	69,4	∅	69,9	96,3	26,9
315	32	7,7	51,8	∅	61,6	5,5	4,0	∅
316	8	33,0	10,4	∅	7,4	379,5	130,9	8,4
317	64	68,5	∅	59,0	∅	5,1	0	12,3
318	64	2,9	∅	6,2	∅	10,2	7,0	34,7
319	64	21,7	∅	28,9	∅	30,2	18,4	∅
320	8	4,1	1,1	∅	4,8	3,0	1,5	26,7
%>4CMI		26,3	37,5	9,0	42,9	31,5	36,8	21,4

Le pourcentage de patients présentant une concentration répondant à l'objectif thérapeutique (4xCMI) était de 26,32% à T+ 6 heures, 37,5% à 8 heures, 9,09% à 12 heures, 42,9% à 16 heures, 31,58% à 24 heures, 36,84% à 48 heures et 21,43% à 120 heures.

A partir de 24 heures de traitement, une concentration supérieure à 4 fois la CMI pendant 100% du temps est atteinte uniquement pour les patients N°101, 105, 310 et 316, soit pour 20% de la population étudiée.

4.4.9 Pharmacocinétique du Tazobactam

Les dosages des concentrations sériques de tazobactam lors de la première perfusion, aux temps T0, T1H30, T3H, T4H, T5H, T6H et T8H ont permis de tracer les courbes pharmacocinétiques des 20 patients.

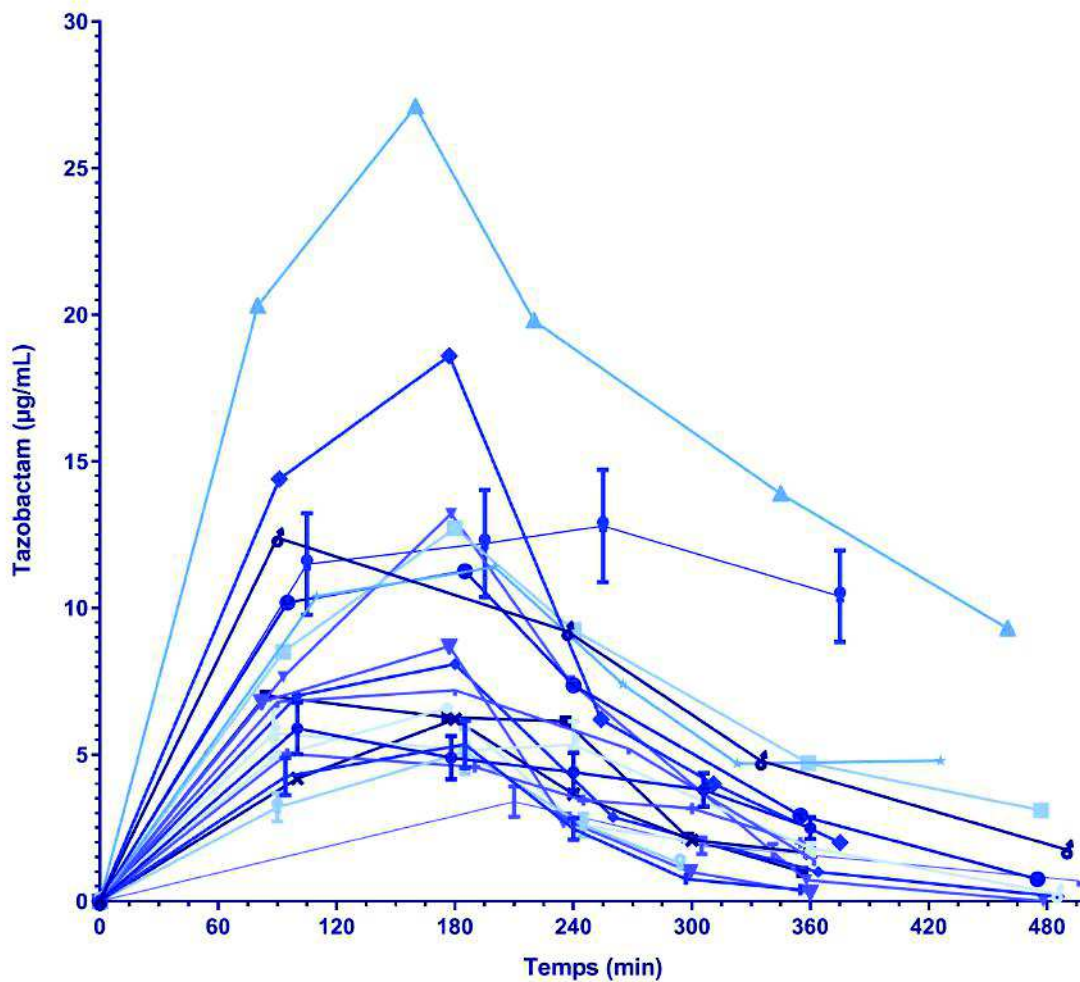


Figure 27 : Courbes des concentrations sériques de tazobactam observées chez les 20 premiers patients inclus dans le protocole.

Le tazobactam décrit une pharmacocinétique assez semblable à celle de la piperacilline. Pour la grande majorité des cas étudiés, le pic de concentration maximale était atteint au bout de 3 heures, correspondant à la fin de première perfusion. Cette valeur varie d'un minimum de 3,40 µg/mL (patient N°320) à un maximum de 27,1 µg/mL (patient N°101).

Tableau 27: Volumes de distribution et T_{1/2} du tazobactam et de la pipéracilline.

N° inclusion	Vd tazobactam (L)	Vd pipéracilline (L)	Δ Vd	Ke (h ⁻¹)	T _{1/2} tazobactam (h)	T _{1/2} pipéracilline (h)	Δ T _{1/2}	IMC (kg/m ²)	Clairance Cockcroft (mL/min)
101	13,38	10,27	3,11	0,152	4,56	3,38	1,18	16,7	37
102	23,31	14,61	8,70	0,916	0,76	0,81	0,05	22,5	243
103	17,95	12,28	5,67	0,465	1,49	1,47	0,02	27,4	82
104	27,79	24,27	3,52	0,392	1,77	1,53	0,24	32,7	129
105	49,85	43,67	6,18	0,103	6,73	5,55	1,18	43,7	72
106	26,7	14,79	11,91	0,598	1,16	0,94	0,22	22,7	135
206	28,42	24,52	3,90	0,743	0,93	1,02	0,09	22,9	188
207	17,3	12,74	4,56	0,768	0,90	0,9	0,00	21,2	117
309	27,81	21,83	5,98	0,39	1,78	1,96	0,18	29,7	82
310	38	38,41	0,41	0,505	1,37	1,53	0,16	33,2	70
311	72,28	49,32	22,96	0,231	3,00	2,42	0,58	32,5	108
312	46,42	34,21	12,21	0,435	1,59	1,55	0,04	30,9	226
313	72,19	58,15	14,04	0,109	6,36	5,59	0,77	34,3	156
314	106,35	68,28	38,07	0,0355	19,53	10,73	8,80	56,2	47
315	34,42	38,99	4,57	0,184	3,77	4,59	0,82	36,5	229
316	9,02	5,77	3,25	0,605	1,15	1,03	0,12	26,5	136
317	24,51	22,92	1,59	0,178	3,89	2,86	1,03	31,1	71
318	43,25	53,46	10,21	0,674	1,03	1,83	0,80	28,9	216
319	57,33	44,71	12,62	0,239	2,90	2,55	0,35	38,6	252
320	87,15	81,7	5,45	0,3	2,31	1,48	0,83	40	138
Minimum	9,02	5,77	0,41	0,0355	0,76	0,81	0	16,7	37
Maximum	106,35	81,7	38,07	0,916	19,53	10,73	8,80	56,2	252
Moyenne	41,17	33,75	8,95	0,40	3,35	2,69	0,87	30,71	145
Écart-type	26,11	21,00	8,68	0,25	4,20	2,40	1,91	9,32	77,8

Les paramètres pharmacocinétiques (Vd et T_{1/2}) du tazobactam ont été calculés au moyen du logiciel Monolix[®].

La différence moyenne entre le volume de distribution du tazobactam et de la pipéracilline est relativement faible : 8,95 L (± 8,68 L).

La différence moyenne entre le T_{1/2} du tazobactam et de la pipéracilline est également relativement faible : 0,87 heures (± 1,91 heures).

Le graphique ci-dessous représente les concentrations sériques moyennes (\pm SEM) de la pipéracilline et du tazobactam lors de la première injection.

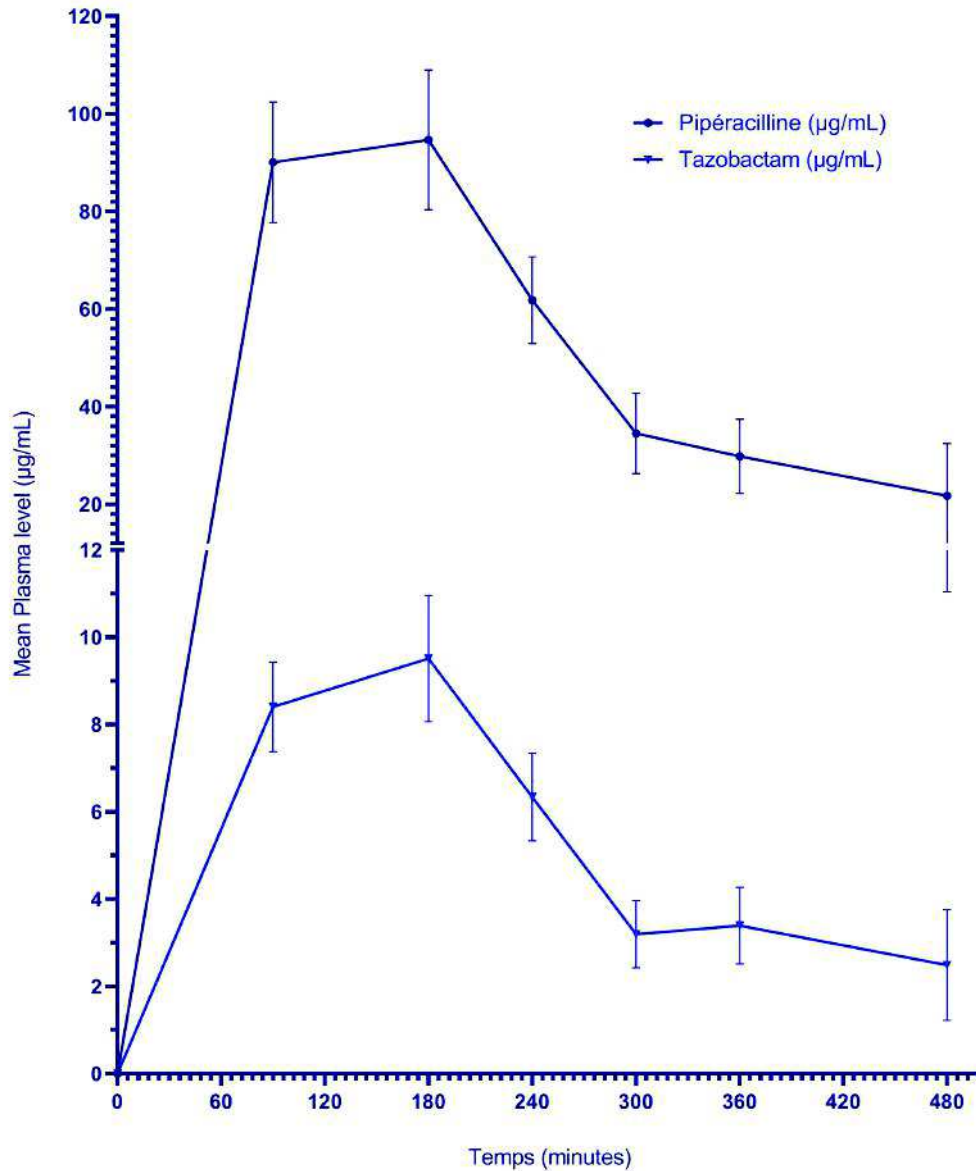


Figure 28 : Courbes des concentrations sériques moyennes de pipéracilline et de tazobactam observées chez les 20 premiers patients inclus dans le protocole.

Les cinétiques des deux molécules apparaissent similaires et superposables. La concentration d'inhibiteur de bêta-lactamase semble être dans une proportion constante par rapport à celle d'antibiotique.

Nous avons donc étudié cette proportion de tazobactam par rapport à la concentration de pipéracilline en fonction du temps. Le tableau suivant détaille le pourcentage de couverture en inhibiteur versus pipéracilline à chaque temps de mesure de concentration résiduelle.

Tableau 28 : Proportion de tazobactam par rapport à la pipéracilline.

Patient	% T1H30	% T3H	% T4H	% T5H	% T6H	% T8H	% T12h	% T16h	% T24h	% T48h
101	8,88	10,42	12,95	NA	11,36	13,19	NA	14,11	14,14	18,38
102	7,30	6,94	5,35	6,29	5,77	NA	8,26	NA	6,03	6,67
103	7,69	9,86	6,62	7,62	8,03	NA	6,93	NA	9,20	10,10
104	10,33	11,21	15,72	NA	17,06	11,28	NA	10,60	14,71	15,78
105	10,90	10,54	12,86	10,22	11,07	NA	11,36	NA	12,27	10,27
106	8,71	11,50	6,32	13,11	12,22	NA	16,60	NA	12,30	14,13
206	10,52	9,45	9,48	NA	8,08	4,56	NA	∅	2,91	5,83
207	9,80	8,11	9,66	NA	10,86	0,00	NA	11,92	9,09	11,65
309	9,79	8,31	8,86	7,30	13,79	NA	14,03	NA	14,51	18,12
310	12,26	9,54	11,97	NA	11,32	4,38	NA	7,10	9,78	6,40
311	6,81	9,55	11,60	11,71	∅	NA	∅	NA	12,72	10,67
312	8,24	8,36	9,77	9,94	9,26	NA	∅	NA	∅	∅
313	9,55	8,72	10,53	9,51	12,28	NA	11,85	NA	10,79	10,08
314	7,98	8,81	8,06	5,72	9,60	NA	8,63	NA	12,27	10,89
315	15,07	12,46	12,75	NA	12,73	10,00	NA	11,36	16,46	18,97
316	7,80	∅	7,36	NA	10,15	12,48	NA	12,08	7,88	8,13
317	0,00	11,55	13,88	NA	10,63	NA	18,72	NA	16,44	∅
318	9,93	11,54	13,10	NA	9,66	NA	9,07	NA	8,21	9,20
319	9,23	9,04	9,91	11,45	8,06	NA	12,59	NA	10,88	8,33
320	∅	19,10	24,36	NA	29,31	46,67	NA	24,64	30,23	36,36
Moyenne	8,99	10,26	11,06	9,29	11,64	12,82	11,80	13,12	12,15	12,78
Écart-type	2,90	2,58	4,18	2,47	4,94	14,44	3,81	5,51	5,60	7,18
CV	32,26	25,15	37,79	26,59	42,44	112,64	32,29	42,00	46,09	56,18

Moyenne total	11,24
Écart-type total	5,56
CV total	49,47

Sur 48 heures pour les 20 patients étudiés, le pourcentage de tazobactam était d'environ 11,24% par rapport à la pipéracilline, avec un écart-type de 5,56%. Cela montre une proportion relativement constante de l'inhibiteur par rapport à l'antibiotique en fonction du temps, suggérant des paramètres PK très proches pour les deux molécules.

4.4.10 Création d'un modèle pharmacocinétique de population prédictif des concentrations sériques de pipéracilline

L'ensemble des données recueillies lors de cette étude préliminaire du protocole OPT-TAZ a permis d'élaborer un modèle préliminaire de pharmacocinétique de population, dans le but de prédire des concentrations sériques de pipéracilline.

Nous avons choisi de créer un modèle monocompartimental de cinétique d'élimination linéaire pour correspondre de façon optimale avec la pharmacocinétique de la pipéracilline. Ce type de modèle a été décrit dans la littérature pour la pipéracilline [36].

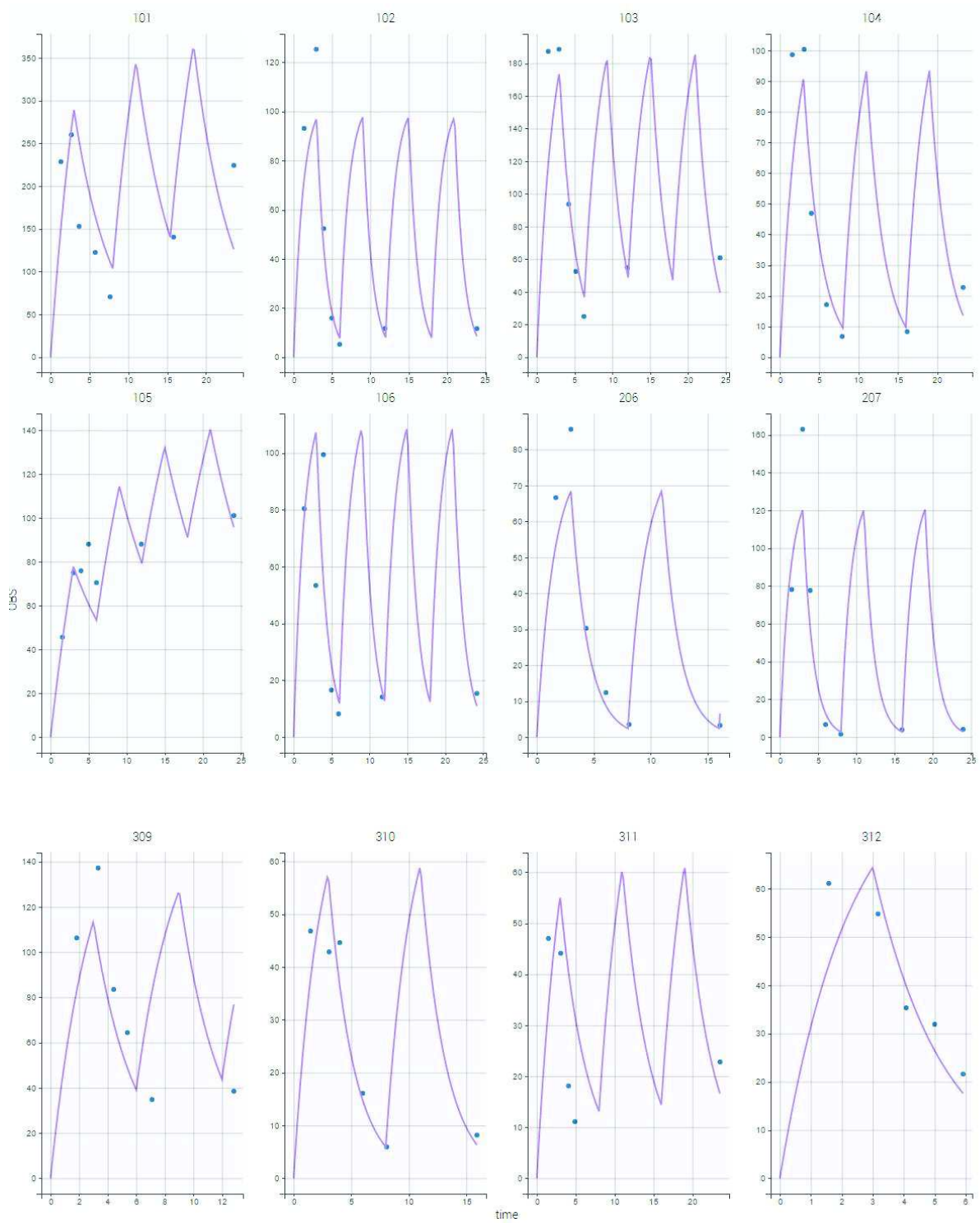
Ce modèle prend également en compte des covariables individuelles pertinentes et retenues suite à l'analyse univariée du protocole OPT-TAZ : clairance de la créatinine et IMC. Ces paramètres ont été décrits et pris en compte dans certains modèles de la littérature pour la pipéracilline [36,37].

La première étape était la génération du modèle mathématique à partir de tous les dosages patients, en incluant les covariables « clairance de la créatinine » et « IMC ».

La deuxième étape était l'application du modèle à partir des dosages réalisés chez chaque patient.

La figure 29 est extraite du modèle créé à l'aide du logiciel Monolix®.

Les courbes des concentrations sériques (en violet) de chaque patient ont été générées et prédites à partir des dosages pharmacologiques (points bleus). Le modèle de population tente de « fitter » avec les concentrations réellement mesurées. Il permet ainsi « d'estimer » le profil PK à titre individuel avec des données de la population étudiée.



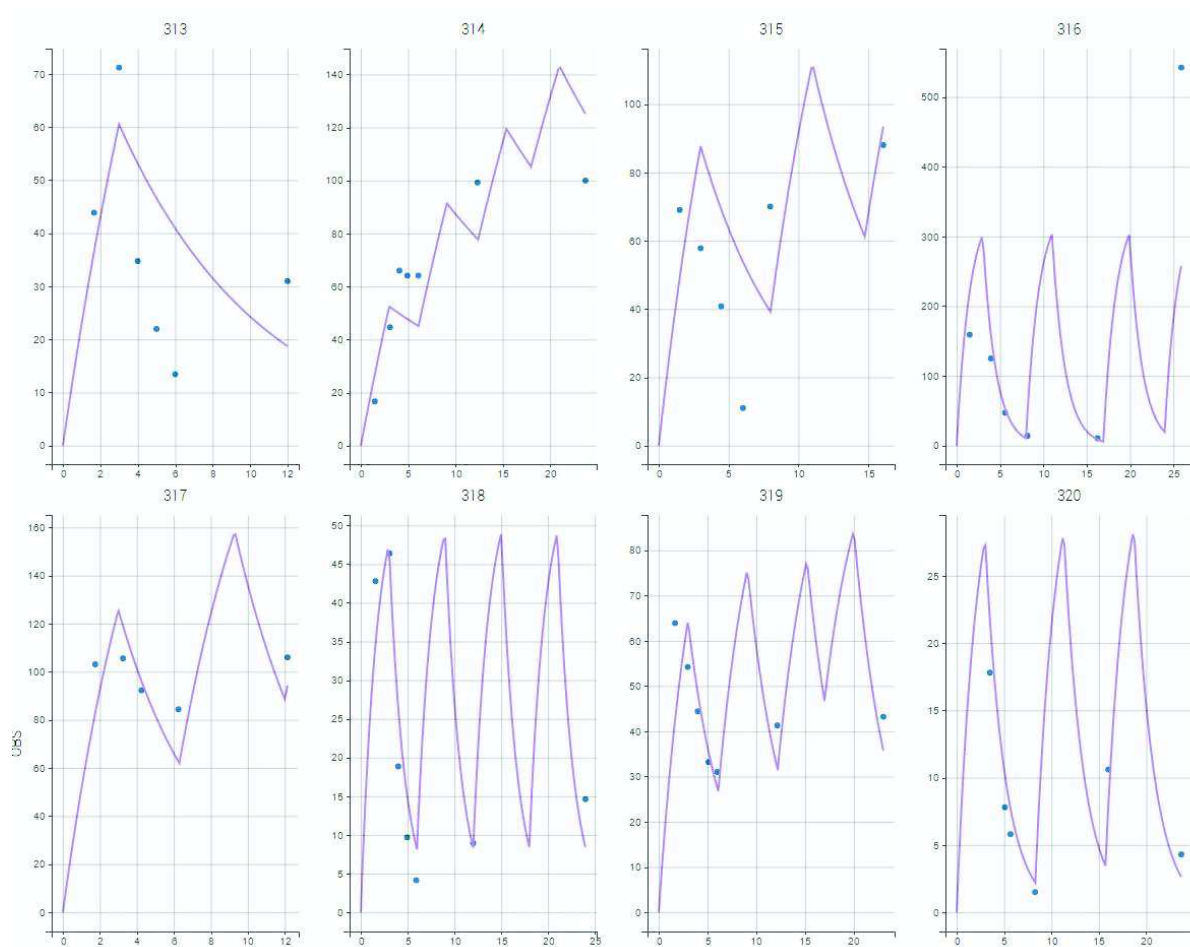


Figure 29 : Estimations individuelles de courbes des concentrations sériques générées par Monolix® à partir du modèle de population.

Les courbes tracées par Monolix® ont permis d'identifier certains patients qui présentaient une accumulation de l'antibiotique au cours du temps. Les patients N°105 et 314 notamment, présentaient des concentrations résiduelles croissantes, témoignant d'un déficit d'élimination de la molécule.

4.5 Discussion

4.5.1 Description de la population de patients

Au cours de ce travail de thèse, les caractéristiques des 20 premiers patients inclus dans le protocole de recherche OPT-TAZ ont été décrites, et le recueil des données à ce stade de l'étude a pu faire l'objet d'une évaluation.

Un déséquilibre dans les centres recruteurs a notamment été observé : 60% des patients recrutés au CHRU de Lille, 30% au CHU de Rouen et seulement 10% au CHU d'Amiens.

Les patients avaient une moyenne d'âge de 53 ans ($\pm 13,64$ ans). D'après la littérature, les patients âgés de plus de 65 ans représentent 64,5% des patients atteints de sepsis aux Etats-Unis, avec un risque relatif de développer un sepsis de 13,1 par rapport aux patients plus jeunes [38].

Les patients recrutés à ce stade de l'étude étaient majoritairement des hommes (70%). Le sexe masculin semble ainsi être un facteur de risque de développer un sepsis, en accord avec les données de la littérature [39].

L'IMC moyen était de 30,71 kg/m² ($\pm 9,32$ kg/m²), correspondant au stade d'obésité modérée. L'obésité apparaît au cours de ces travaux comme un autre facteur de risque de développer un sepsis, comme l'indique l'étude REGARDS [40], qui a mis en évidence un risque accru de sepsis pour les individus ayant un IMC de 25–29,9 ou 30–39,9 contrairement aux individus ayant un IMC < 25. Il existe plusieurs hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer ce phénomène. Premièrement, l'obésité induirait un état inflammatoire chronique caractérisé par une production accrue de cytokines. Deuxièmement, les personnes souffrant d'obésité présenteraient une lipotoxicité systémique liée à l'adiposité, conduisant à la production de médiateurs toxiques et à une suractivation des voies oxydatives [40]. Enfin, l'obésité est corrélée au diabète, qui est une pathologie favorisant la survenue d'infections.

D'un point de vue microbiologique, les sepsis étaient pour la plupart à point de départ pulmonaire (75%). Les bactéries les plus souvent isolées étaient des Gram négatifs, avec une prédominance des entérobactéries, dont *E. coli*. La bactérie Gram positif la plus isolée était *Staphylococcus aureus*. Ces chiffres sont semblables aux données épidémiologiques précédemment décrites dans la littérature [10].

Les infections étaient documentées de manière variable. Dans 65% des cas, nous disposions du nom de la ou des espèce(s) bactérienne(s) en cause. Parmi les infections documentées, 54% étaient polymicrobiennes, 46% étaient monomicrobiennes. Une étude chinoise a montré en 2015 qu'une infection polymicrobienne était associée à une plus longue durée de séjour en réanimation et à une mortalité plus importante [41]. Une autre étude publiée en 2005 a démontré que les infections polymicrobiennes systémiques étaient généralement nosocomiales et que la mortalité était plus élevée par rapport aux infections polymicrobiennes communautaires [42].

Concernant la détermination des CMI, seules 20% étaient disponibles dans notre étude. Nous n'avons pas de données de CMI pour les centres d'Amiens et de Rouen. Cette notion du protocole n'a probablement pas bien été communiquée et/ou assimilée par les biologistes et médecins investigateurs. Cet élément fait l'objet d'un axe d'amélioration concernant le recueil des données, et permettra de renforcer la puissance de l'étude PK/PD de la pipéracilline/tazobactam.

Un grand nombre de paramètres cliniques et biologiques ont été inclus dans le protocole. L'objectif était d'obtenir le maximum de données pour mettre en évidence des covariables susceptibles d'influencer les concentrations sériques de la pipéracilline et d'étayer le modèle pharmacocinétique en construction. Nous avons étudié les données recueillies lors de la première visite d'inclusion (V1) et lors de la deuxième visite à 24 heures (V2).

Les patients étaient pour la grande majorité sous ventilation assistée. Cette thérapie est un support régulièrement employé face à la défaillance multiviscérale pouvant survenir lors du sepsis.

Aucun patient n'a reçu de dobutamine, écartant de ce fait l'hypothèse de sepsis associés à un dysfonctionnement myocardique.

La plupart des patients n'ont pas reçu, ou bien en faible quantité, de la noradrénaline ou de l'adrénaline. Leur usage est surtout réservé aux situations de choc septique, pour corriger l'hypotension lorsque le remplissage vasculaire ne suffit pas. Seuls quelques patients (N°103, 105, 311, 312 et 316) ont reçu une ou plusieurs doses supérieures à 0,1 g/kg/min et fait évoquer une aggravation de leur état septique.

La plupart des patients présentaient une fonction rénale normale, explorée via la clairance de la créatinine. Cependant, 3 patients (N°101, 105 et 314) étaient en insuffisance

rénale. Ceci est à mettre en relation avec leurs taux de lactates élevés (patients N°105 et 314), pouvant faire évoquer un état de choc septique et une défaillance rénale. Une étude indienne a montré qu'un sepsis associé à une insuffisance rénale augmentait considérablement la mortalité (25,8%) comparativement aux patients ayant un sepsis seul (5,6% ; $p < 0,01$) [43].

Une hypoalbuminémie et une hypoprotidémie ont été observées pour quasiment tous les patients du groupe. Le sepsis était sans aucun doute à l'origine d'une fuite de l'albumine lors de l'augmentation de perméabilité capillaire liée au syndrome inflammatoire [28]. La diminution de synthèse hépatique d'albumine liée à l'inflammation et l'hémodilution due au remplissage vasculaire massif sont d'autres étiologies à évoquer. Une étude de 2016 conduite à Barcelone a montré qu'une concentration plasmatique d'albumine inférieure à 26 g/L était associée à une mortalité accrue à 30 jours (OR : 3,26 $p=0,029$) [44].

Cette hypoalbuminémie a probablement entraîné une augmentation de la fraction libre (non liée aux protéines du plasma) de la pipéracilline, qui est en temps normal d'environ 70%. Cette fraction libre étant la seule fraction éliminable par l'organisme, il est probable que les concentrations d'antibiotiques étaient globalement diminuées chez les patients de l'étude par rapport à une population saine.

Les plaquettes (N : 150-450 Giga/L) étaient normales pour la plupart des patients étudiés. Quelques thrombopénies sont survenues (patients N°105 : 99 Giga/L, 311 : 94 Giga/L et 319 : 96 Giga/L), potentiellement liées à une consommation des plaquettes lors d'une CIVD engendrée par un choc septique.

Sans surprise, les paramètres biologiques inflammatoires tels que la CRP et le fibrinogène sont élevés pour la grande majorité des patients. Une étude belge publiée en 2005 a montré que des valeurs de CRP élevées étaient fortement corrélées à un risque accru de survenue de choc septique et de décès [45].

Les lactates sont majoritairement à des concentrations normales chez les patients (moyenne à V1 : 2,31 mmol/L et à V2 : 2,23 mmol/L). Seuls deux patients (N°105 et N°314) présentent une hyperlactatémie. Cette augmentation peut fortement évoquer le passage d'un état de sepsis à un choc septique comme évoqué précédemment. Des études ont montré que l'hyperlactatémie était très clairement associée à un risque accru de mortalité chez les patients atteints de sepsis [46].

4.5.2 Évaluation de la variabilité d'exposition de la pipéracilline

La variabilité d'exposition à l'antibiotique, dès la première injection, a été évaluée via le calcul des aires sous courbes (ASC) et des représentations graphiques.

L'ASC de la pipéracilline est d'une valeur minimum de 55,50 mg.h/L (patient N°320) et d'une valeur maximum de 971,22 mg.h/L (patient N°301). L'écart-type est de 220,27.

De même, les concentrations résiduelles montrent une variabilité intra-individuelle importante. Certains patients (N°315, N°316, N°318, N°320) ont des coefficients de variation supérieurs à 100% (respectivement 107,62%, 155,29%, 105,03% et 143,19%), témoignant d'une grande variation des concentrations sériques au cours de leur traitement par pipéracilline/tazobactam.

Les concentrations résiduelles mettent aussi en évidence une variabilité inter-individuelle importante. Les CV sont quasiment tous >100% aux différents temps résiduels : 104,26% à 6H, 139,03% à 8H, 79,7% à 12H, 142,54% à 16H, 184,98% à 24H, 145,27% à 48H et 176,51% à 120H.

Ces données témoignent d'une grande variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines chez les patients de réanimation, en accord avec certaines données de la littérature. Cela confirme qu'un suivi thérapeutique pharmacologique de la pipéracilline apparaît approprié afin d'individualiser les posologies [47].

4.5.3 Évaluation de la variabilité des paramètres PK de la pipéracilline

Les résultats obtenus mettent également en évidence une grande variabilité des principaux paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline, notamment du temps de demi-vie plasmatique, qui varie d'un minimum de 0,81 heures (patient N°102) à un maximum de 10,73 heures (patient N°314). Ceci démontre une nette différence dans la capacité d'élimination du médicament par les différents patients.

Afin d'étayer ce constat, nous avons testé l'influence de la clairance rénale sur le temps de demi-vie. Bien qu'elle n'apparaisse pas significativement associée à une demi-vie augmentée au cours de notre analyse (0,0846), une tendance à l'allongement du temps de demi-vie chez les patients dont la clairance était inférieure à 100 mL/min est observée. Ces résultats sont cohérents avec les données décrites dans le RCP de la pipéracilline/tazobactam.

Par ailleurs, le volume de distribution de la pipéracilline varie d'un minimum de 5,77 litres (patient N°316) à un maximum de 81,7 litres (patient N°320), avec une moyenne de 31,93 litres, soit 0,456 L/kg. Ces données sont relativement différentes des chiffres renseignés dans le RCP, à savoir 0,243 L/kg, soit en moyenne 16,8 litres pour un individu de 70 kg. Cette augmentation d'environ un facteur 2 du volume de distribution moyen chez le patient de réanimation est très probablement liée au sepsis, qui est à l'origine d'un syndrome de fuite capillaire, lié notamment à l'inflammation et conduisant à la formation d'un « troisième secteur » tissulaire, mais aussi à la masse graisseuse en moyenne élevée des 20 patients étudiés à ce stade de l'étude (IMC moyen à 30,71 kg/m²).

4.5.4 Association entre l'exposition à la pipéracilline et les variables démographiques, cliniques et biologiques

Certaines covariables susceptibles d'influencer l'exposition et la pharmacocinétique de l'antibiotique ont été mises en évidence. Premièrement, la clairance rénale semble avoir un impact sur l'exposition, conformément aux données de la littérature [48]. Les patients ayant une clairance de la créatinine <100 mL/min sont globalement plus exposés à la molécule dès la première administration que les patients présentant une clairance >100 mL/min (p=0,011).

Par ailleurs, une influence de l'IMC sur l'exposition à l'antibiotique a été relevée. Les patients obèses étaient moins exposés à la pipéracilline que les autres (p=0,019). Ceci peut s'expliquer par le volume de distribution plus grand de la pipéracilline chez cette population de patients. En effet, il existe une relation linéaire entre l'augmentation de l'IMC et du Vd.

L'albuminémie n'a pas présenté d'influence significative (p = 0,8371) sur l'exposition à l'antibiotique. Cependant, ce résultat nécessiterait un effectif de patients plus important pour être nuancé. En effet, tous les patients présentaient une hypoalbuminémie, il n'a pas été possible de séparer correctement le groupe. Pour autant, la pipéracilline n'est pas un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques (30%). Cela laisse à penser qu'une hypoalbuminémie aurait une influence négligeable sur la concentration libre d'antibiotique et donc sur son élimination.

Enfin, de manière intéressante la ventilation invasive semble influencer l'exposition à l'antibiotique. Les patients ayant reçu cette thérapie présentent des aires sous courbes de pipéracilline inférieures à celles des patients non traités. Cependant, seuls 4 patients étaient

traités par ventilation invasive : un effectif supérieur permettra par la suite de confirmer cette observation et son interprétation.

Cette étude a permis d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la pipéracilline libre (théoriquement 70% de la pipéracilline totale [49]), représentant la fraction active théorique de l'antibiotique, chez ces 20 patients. Après 24 heures de traitement, 31,58% des patients étaient au-dessus du seuil d'efficacité thérapeutique établi de 4 fois la CMI du germe. A 48 heures, ce pourcentage était relativement similaire : 36,84%. Enfin, à 120 heures de traitement, ce pourcentage baisse à 21,43%.

Quelques patients semblent se détacher du groupe en termes d'efficacité thérapeutique. Seuls les patients N°101, 105 et 314 présentaient des concentrations résiduelles systématiquement supérieures à 4 fois la CMI, dès 24 heures de traitement. Cela est sans doute lié à leur clairance de la créatinine diminuée (respectivement 27 mL/min, 41 mL/min et 51 mL/min), favorisant une accumulation du traitement.

Ces résultats montrent que les patients atteints d'insuffisance rénale sont plus susceptibles d'atteindre des concentrations thérapeutiques de pipéracilline que les patients avec une fonction rénale satisfaisante, comme l'a montré une étude récente du CHU d'Aarhus au Danemark [50].

Les patients N°310 et 316 ont également présenté une efficacité thérapeutique 100% du temps, après 24 heures de traitement. Dans ce cas, cela peut s'expliquer par la faible valeur de CMI des germes en cause dans leurs infections (respectivement *Streptococcus pneumoniae* : 0,064 2 mg/L et *Staphylococcus aureus* : 2 mg/L).

4.5.5 Pharmacocinétique du tazobactam

Le tazobactam a également été étudié et semble présenter une pharmacocinétique monocompartimentale décroissante ainsi que des paramètres PK semblables à ceux de la pipéracilline. La courbe moyenne des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur suit le même modèle que celui de l'antibiotique, de manière constante, à des proportions similaires en fonction du temps : sur les 48 premières heures de traitement, le taux de tazobactam représente en moyenne 11% de celui de la pipéracilline, avec un écart-type de seulement 5,56%. Cela permet de penser qu'il y a une couverture inhibitrice de bêtalactamases constante chez cette population de patients.

4.5.6 Modèle pharmacocinétique de population, prédictif des concentrations de pipéracilline

Ce travail de thèse a permis de créer une ébauche de modèle Bayésien de pharmacocinétique de population prédictif des ASC chez les patients de réanimation, au moyen du logiciel Monolix®. Après l'étude des modèles décrits dans la littérature et suite à nos observations et analyses statistiques, nous avons choisi de créer un modèle monocompartimental, d'élimination linéaire [36], prenant en compte les covariables « clairance de la créatinine » et « IMC » comme paramètres affectant la pharmacocinétique de la pipéracilline [36,37].

La modélisation pharmacocinétique de population permet de décrire mathématiquement la pharmacocinétique d'un médicament en fonction des variables susceptibles de l'influencer dans une population de patients donnée. Le protocole OPT-TAZ a pour objectif principal de mettre au point un estimateur Bayésien, prenant en compte les facteurs individuels qui influencent l'exposition à la pipéracilline/tazobactam dans une population cible de sepsis en réanimation, pour permettre d'évaluer précocement les profils des concentrations sériques de pipéracilline/tazobactam et d'optimiser les schémas posologiques dès la première administration de cette antibiothérapie.

En effet, des outils pharmacocinétiques de ce type sont déjà régulièrement appliqués avec succès pour d'autres classes d'antibiotiques ou des immunosuppresseurs dont l'index thérapeutique est étroit [51]. Ils permettent de réduire le risque toxique et d'optimiser l'efficacité de ces traitements.

Le modèle créé au cours de cette étude préliminaire, portant sur les 20 premières inclusions du protocole de recherche clinique en cours et devant en comporter 90 à terme, est encore perfectible et nécessitera les données des 70 autres inclusions de patients prévues. Le critère d'évaluation principal du protocole OPT-TAZ sera la capacité du modèle à prédire l'aire sous la courbe des concentrations sériques de l'association pipéracilline/tazobactam à 24 heures après instauration de l'antibiothérapie.

5 Conclusions et perspectives

L'optimisation de la posologie et de l'exposition à la pipéracilline/tazobactam constituent un défi chez les patients de réanimation présentant un sepsis. Cette population particulière présente des altérations physiopathologiques à l'origine d'une variabilité importante des paramètres PK/PD des molécules administrées. Nous avons notamment mis en évidence au cours de notre étude un impact potentiel de la clairance de la créatinine, de l'IMC et de la ventilation mécanique sur l'exposition à la pipéracilline. Ces résultats seront confirmés par la suite du protocole et l'analyse finale qui portera sur 90 patients.

De nombreux dosages sériques sont souvent nécessaires afin de parvenir aux objectifs d'efficacité et de tolérance du traitement antibiotique.

Une gestion pharmacologique appropriée paraît donc essentielle pour maximiser l'efficacité thérapeutique, minimiser le développement de la résistance aux antimicrobiens et la survenue d'effets indésirables.

L'objectif principal du protocole OPT-TAZ est de construire un modèle mathématique prédictif de l'aire sous la courbe de la pipéracilline/tazobactam, dans le but d'optimiser précocement, à partir d'un nombre de dosages limités, les concentrations plasmatiques d'antibiotique. Le travail de cette thèse a permis de vérifier la conduite de l'étude sur les vingt premiers patients, et un premier modèle bayésien prédictif des concentrations sériques a été établi. Celui-ci devra être affiné et validé à l'aide des données de l'ensemble des patients une fois les inclusions terminées. Ce modèle de pharmacocinétique de population constitue un exemple d'optimisation de la prise en charge des patients, qui pourrait s'appliquer à de nombreuses autres molécules.

6 ANNEXES

Critères d'inclusion des patients dans le protocole OPT-TAZ

- Patient majeur (âge ≥ 18 ans) de sexe masculin ou féminin.
- Patient hospitalisé en réanimation pour sepsis, impliquant (i) une infection suspectée ou prouvée ; (ii) une réponse inflammatoire systémique ; (iii) une dysfonction d'au moins un organe, conformément au consensus international "sepsis-3".
- Patient porteur d'un cathéter artériel utilisable pour les prélèvements sanguins au moment où la première dose de pipéracilline/tazobactam sera administrée.
- Patient pour lequel un traitement par pipéracilline/tazobactam, seul ou en association avec un autre antibiotique, est prescrit selon les modalités suivantes (RCP du médicament) : traitement antibiotique prévu pendant au moins 48 heures en perfusion IV de 4g de pipéracilline et 0.5 g de tazobactam sur 3 heures, toutes les 6 heures ou toutes les 8 heures.
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- Patient informé et ayant donné sa non-opposition. Si le patient est en impossibilité de le faire (situations d'urgence) la non-opposition orale sera à obtenir auprès du représentant du patient.

En raison de l'**urgence vitale** que représente l'hospitalisation en réanimation pour sepsis, l'inclusion sans recueil préalable de la non-opposition du patient ou de son représentant (une personne de confiance ou, à défaut, un proche) est possible dans le cas où la patient(e) n'est pas apte à donner sa non-opposition et que son représentant n'est pas présent lors de l'inclusion. Dans ce cas, le patient ou son représentant sera **informé dès que possible et sa non-opposition orale lui sera demandée** pour la poursuite éventuelle de cette recherche et l'utilisation des données qui le concernent.

Critères de non-inclusion des patients dans le protocole OPT-TAZ

- Traitement par pipéracilline et/ou tazobactam dans les 7 jours précédant l'évaluation.
- Patient présentant des antécédents d'allergie aux pénicillines ou β -lactamines.
- Fonction rénale de score Kdigo = 3 (3 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique $\geq 354\mu\text{mol/L}$ ou épuration extra-rénale, ou diurèse $< 0,3\text{ml/kg/h}$ pendant $\geq 24\text{h}$

ou anurie pendant ≥ 12 h) pour ne pas inclure des patients à très haut risque d'épuration extrarénale dans les 48 heures suivantes.

- Hypersensibilité aux substances actives, à tout autre agent antibactérien de la classe des pénicillines ou à l'un des excipients.
- Antécédents de réaction allergique aiguë sévère à toute autre β -lactamine.
- Patient en cours de traitement par épuration extrarénale.
- Patient en cours de traitement par circulation extra-corporelle (ECMO).
- Patient insuffisant hépatique avec cirrhose Child C.
- Patient ayant refusé de participer ou refus de la participation par le représentant.
- Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire.
- Personne sous tutelle ou curatelle.
- Femme enceinte ou allaitante.

Critères d'exclusion des patients dans le protocole OPT-TAZ

- Absence du recueil de la non-opposition orale du patient ou du représentant du patient.

7 Références bibliographiques

- [1] Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311:1308–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>.
- [2] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:222–31. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1738-3>.
- [3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020;395:200–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
- [4] Chun K, Syndergaard C, Damas C, Trubey R, Mukindaraj A, Qian S, et al. Sepsis Pathogen Identification. *J Lab Autom* 2015;20:539–61. <https://doi.org/10.1177/2211068214567345>.
- [5] National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013 - Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs - NCBI Bookshelf n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/> (accessed April 25, 2020).
- [6] Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation* 2015;24:303–9. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1062-6>.
- [7] Brun-Buisson C. Épidémiologie des états septiques graves. *Presse Médicale* 2006;35:513–20. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74627-9](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74627-9).
- [8] Nee PA. Critical care in the emergency department: severe sepsis and septic shock. *Emerg Med J* 2006;23:713–7. <https://doi.org/10.1136/emj.2005.029934>.
- [9] Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>.
- [10] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5:4–11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>.
- [11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [12] Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Laer MV, Claessens Y, Avondo A, et al. Critères de SEPSIS-3 aux urgences : étude prospective internationale de validation du qSOFA (the SCREEN study). [/data/revues/0399077X/v47i4sS/S0399077X17301737/](https://doi.org/10.1007/s00134-017-0474-4) 2017.

- [13] Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019;7. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>.
- [14] Remick DG. Pathophysiology of Sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435–44. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060872>.
- [15] Netgen. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction d'organes au cours du sepsis. *Rev Médicale Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-275/Mecanismes-physiopathologiques-impliques-dans-la-dysfonction-d-organes-au-cours-du-sepsis> (accessed April 11, 2020).
- [16] Simmons J, Pittet J-F. The Coagulopathy of Acute Sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:227–36. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000163>.
- [17] Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C. Microcirculatory monitoring in septic patients: Where do we stand? *Med Intensiva* 2017;41:44–52. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.11.011>.
- [18] Symeonides S, Balk RA. Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:449–63, x. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70085-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70085-4).
- [19] 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. *Crit Care Med* 2017;45:486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>.
- [20] Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgrad Med J* 2017;93:626–34. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134519>.
- [21] 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* 2006;34:1589–96. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>.
- [22] Zhou X, Su L-X, Zhang J-H, Liu D-W, Long Y. Rules of anti-infection therapy for sepsis and septic shock. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:589–96. <https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000101>.
- [23] Pichot A, Mimoz O, Couet W. Pharmacologie des antibiotiques en réanimation n.d.:13.
- [24] Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* 2005;14:264–75. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.04.006>.
- [25] Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.1.93>.
- [26] Forrest A, Ballow CH, Nix DE, Birmingham MC, Schentag JJ. Development of a population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1065–72. <https://doi.org/10.1128/aac.37.5.1065>.

- [27] Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis* 2014;14:288. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-288>.
- [28] Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IMca, et al. INCREASED VASCULAR PERMEABILITY: A MAJOR CAUSE OF HYPOALBUMINAEMIA IN DISEASE AND INJURY. *The Lancet* 1985;325:781–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91447-3).
- [29] Vancomycin Pharmacokinetics in a Patient Population | Request PDF. ResearchGate n.d. <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-199410000-00013>.
- [30] Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J* 2015;56:366–7. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>.
- [31] Williamson R, Collatz E, Gutmann L. [Mechanisms of action of beta-lactam antibiotics and mechanisms of non-enzymatic resistance]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 1986;15:2282–9.
- [32] Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharm Res* 2001;18:1391–9. <https://doi.org/10.1023/a:1012272403776>.
- [33] Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315–7. <https://doi.org/10.1007/bf01641355>.
- [34] University Hospital, Rouen. Population Pharmacokinetic Modeling to Optimize the Dosage of the Piperacillin / Tazobactam Combination in Patients With Sepsis in Intensive Care. clinicaltrials.gov; 2018.
- [35] Sato R, Nasu M. Time to re-think the use of dobutamine in sepsis. *J Intensive Care* 2017;5. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0264-6>.
- [36] Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:522–31. <https://doi.org/10.1128/AAC.02089-15>.
- [37] Kim YK, Jung JA, Choi H-K, Bae I-G, Choi WS, Hur J, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Piperacillin/Tazobactam in Korean Patients with Acute Infections. *Infect Chemother* 2016;48:209–15. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.3.209>.
- [38] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:15–21. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba>.
- [39] Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: An analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery*: *Crit Care Med* 2011;39:621–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d3df>.

- [40] Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, Safford MM. Obesity and Risk of Sepsis: A Population-Based Cohort Study. *Obes Silver Spring Md* 2013;21:E762–9. <https://doi.org/10.1002/oby.20468>.
- [41] Fengcai S, Di X, Qianpeng H, Hongke Z, Yiyu D. [Microbial characteristics in culture-positive sepsis and risk factors of polymicrobial infection in ICU]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:718–23.
- [42] McKenzie FE. Case mortality in polymicrobial bloodstream infections. *J Clin Epidemiol* 2006;59:760–1. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.12.009>.
- [43] Nandagopal N, Reddy PK, Ranganathan L, Ramakrishnan N, Annigeri R, Venkataraman R. Comparison of Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with and without Sepsis. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2020;24:258–62. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23386>.
- [44] Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2019;38:743–6. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>.
- [45] Theodorakopoulou M, Skabas N, Lignos M, Kandili A, Ioannidou S, Kavadia E, et al. C-reactive protein as a marker of septic shock and outcome in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;9:P174. <https://doi.org/10.1186/cc3237>.
- [46] Kang HE, Park DW. Lactate as a Biomarker for Sepsis Prognosis? *Infect Chemother* 2016;48:252–3. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.3.252>.
- [47] Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care* 2012;2:35. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-35>.
- [48] Sukarnjanaset W, Jaruratanasirikul S, Wattanavijitkul T. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in critically ill patients during the early phase of sepsis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2019;46:251–61. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09633-8>.
- [49] Colman S, Stove V, De Waele JJ, Verstraete AG. Measuring Unbound Versus Total Piperacillin Concentrations in Plasma of Critically Ill Patients: Methodological Issues and Relevance. *Ther Drug Monit* 2019;41:325–30. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000602>.
- [50] Andersen MG, Thorsted A, Storgaard M, Kristoffersson AN, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Sepsis Patients: Should Alternative Dosing Strategies Be Considered? *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. <https://doi.org/10.1128/AAC.02306-17>.
- [51] Saint-Marcoux F, Royer B, Debord J, Larosa F, Legrand F, Deconinck E, et al. Pharmacokinetic modelling and development of Bayesian estimators for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in reduced-intensity haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:667–75. <https://doi.org/10.2165/11317140-000000000-00000>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LEROUX Tanguy

Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques : focus sur l'association pipéracilline/tazobactam chez des patients de réanimation présentant un sepsis.

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 106 p.

RÉSUMÉ

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection.

L'antibiothérapie joue un rôle clé dans la prise en charge du sepsis. Les paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des molécules administrées, traduisant respectivement le devenir et l'effet du médicament dans l'organisme, sont des éléments indispensables à prendre en compte dans la thérapeutique.

Or, les patients de réanimation présentent très souvent des altérations physiopathologiques importantes, pouvant énormément influencer les indexes PK/PD des antibiotiques. Un suivi pharmacologique par dosage des concentrations sériques du médicament et une adaptation des doses en temps réel paraissent donc essentiels pour maximiser l'efficacité thérapeutique et minimiser la toxicité.

L'objectif de cette thèse est d'exposer les résultats préliminaires du protocole de recherche OPT-TAZ, une étude multicentrique, interrégionale et prospective qui concerne des patients adultes présentant un sepsis, hospitalisés en services de réanimation médico-chirurgicale des CHU d'Amiens, Lille et Rouen et recevant une antibiothérapie par l'association pipéracilline/tazobactam.

Les résultats mettent en évidence une grande variabilité intra-individuelle et inter-individuelle de l'exposition à la pipéracilline/tazobactam chez cette population. Il existe également une variabilité importante des paramètres pharmacocinétiques (k_e , $T_{1/2}$, V_d) et des paramètres pharmacodynamiques (temps passé au-dessus la CMI). Nous montrons dans cette étude une association significative de certaines covariables avec l'exposition à la pipéracilline/tazobactam, tels que la clairance rénale, l'IMC et la ventilation.

A terme, ces données de pharmacocinétique de population permettront de construire un modèle mathématique Bayésien, prédictif des concentrations sériques de pipéracilline/tazobactam, dans l'optique d'une prise en charge individualisée et optimisée.

MOTS CLÉS : Sepsis – Réanimation – Antibiotique – Variabilité – pharmacocinétique – pipéracilline

JURY

Directeur : Dr LAMOUREUX Fabien

Président : Pr TAMION Fabienne

Membres : Pr PESTEL-CARON Martine

Dr WILS Julien

Dr IMBERT Laurent

DATE DE SOUTENANCE : 21 septembre 2020