



HAL
open science

Étude Pk Pd: effet du premier dosage plasmatique de bêtalactamines dans le traitement des PAVM, étude pilote

Pauline Glinkowski

► **To cite this version:**

Pauline Glinkowski. Étude Pk Pd: effet du premier dosage plasmatique de bêtalactamines dans le traitement des PAVM, étude pilote. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03213600

HAL Id: dumas-03213600

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213600>

Submitted on 30 Apr 2021

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

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



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Etude Pk Pd : Effet du premier dosage plasmatique de bêtalactamines
dans le traitement des PAVM, étude pilote.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 29 Avril 2021

Par Madame Pauline GLINKOWSKI

Née le 29 mai 1992 à Lesquin (59)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Monsieur le Docteur BOUSSEN Salah

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Etude Pk Pd : Effet du premier dosage plasmatique de bêtalactamines
dans le traitement des PAVM, étude pilote.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 29 Avril 2021

Par Madame Pauline GLINKOWSKI

Née le 29 mai 1992 à Lesquin (59)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Monsieur le Docteur BOUSSEN Salah

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

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

Chargés de mission :

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

ÉCOLE DE MEDECINE

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

Chargés de mission

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



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

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

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

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

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

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

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

2019

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

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

2020

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

Honoris causa

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

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

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

2000

MM. les Professeurs

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

2001

MM. les Professeurs

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

2002

MM. les Professeurs

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

2003

M. le Professeur
Sir

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

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

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

2006

M. le Professeur

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

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

ANGLAIS 11

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

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

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

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

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

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

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

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

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

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

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

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

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

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

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

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

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

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur Marc Leone,

Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail et de présider mon jury de thèse, avec le dynamisme et l'accessibilité qui vous caractérisent. Surtout, je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance dès le début de mon internat. J'ai trouvé dans votre service au long de mes différents stages, une équipe dans laquelle j'ai eu plaisir à me former, dans une ambiance rigoureuse et toujours agréable. Je sais la chance que j'ai d'y travailler, et je tâcherai d'être à la hauteur de votre confiance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Papazian,

Votre bienveillance et le plaisir que vous avez à transmettre vos connaissances rendent le travail à vos côtés passionnant. Ce fût un réel plaisir d'évoluer dans votre service en cette fin d'internat. Je suis honorée de l'intérêt que vous portez à ce travail, et c'est avec un profond respect que je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Lagier,

Je vous suis profondément reconnaissante de l'intérêt porté à mon travail, ainsi que d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, je vous prie de croire en ma sincère gratitude.

Monsieur le Docteur Bousset,

Salah, tu as su mettre au centre de mon exercice médical l'aspect humain, et ce, dès mes premiers pas d'interne. Ta culture médicale et générale, ton ouverture d'esprit, ton humour à toute épreuve font de toi une personne admirable. Je n'oublierai pas ces mots « les jeunes, plus on grandit dans notre métier, moins on fait de clinique, et plus on fait de l'Humain. Et personne ne nous forme à ça. »

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être dans mon jury, et je te prie de croire en mon profond respect pour toi.

Alice et Mickael,

Je n'aurais pas réussi ce travail de longue haleine sans votre aide et votre soutien sans faille. Toujours présents dès les premières étapes, jusqu'aux dernières corrections, malgré vos obligations personnelles et professionnelles. Votre énergie et votre rigueur m'ont été d'une grande aide.

Il y a des directeurs de thèse qui sont présents dans le jury, à défaut de l'avoir été lors de l'élaboration de la thèse. Moi, ça a été l'inverse, et pour cela, je vous remercie infiniment.

Aux Médecins Anesthésistes-Réanimateurs que j'ai rencontrés au cours de mon internat, et qui m'ont enseigné notre belle spécialité. C'est aux côtés de médecins accomplis, qui sont des modèles, que l'on évolue et que l'on grandit.

A ma famille,

A mes parents, ces soutiens de la première heure. On dit que derrière chaque grand homme, se cache une femme, on ne dit pas assez que derrière chaque étudiant en médecine, il y a des parents qui veillent. Je ne serais pas arrivée là où j'en suis sans vous. Votre présence, votre confiance et votre bienveillance inconditionnelles ont fait de moi la femme et le médecin que je suis. Merci d'être ce que vous êtes.

A ma sœur, ce petit bout de femme qui a parcouru l'Europe et la France lorsque moi j'étais assignée à résidence, avec mes bouquins. Les escapades pour te retrouver ont toujours été des moments salvateurs lors de mes longues études. Ton sourire contagieux et ta bienveillance permanente me rappellent souvent la chance que j'ai de t'avoir pour sœur.

A Sylvie et Emmanuel, dont la chaleur de l'accueil dans votre famille n'a d'égal que vos innombrables attentions à mon égard, et ce depuis des années.

A mon parrain Éric, qui me fait le grand plaisir de sa présence aujourd'hui.

A mes amis,

A mes copines, présentes depuis les bancs de la fac de Lille. Marie, Manon, Pauline, Philou, Cam, Florine, Alex, Marine et Maelle. Ces études n'auraient pas eu la même saveur sans vous. De belles années déjà passées ensemble, et le meilleur est encore à venir. Nous voir continuer d'évoluer ensemble malgré nos différents chemins de vie est un bonheur.

A Manon, plus qu'une amie, qui a eu le cran de me suivre pour la seconde partie de notre vie, à Marseille. Une des plus belles preuves d'amitié qu'on m'ait faite, et je ferai tout pour en être digne. J'ai un profond respect pour la femme et la médecin accomplie que tu es, et être ton amie est un honneur.

A mes 5 gâtées, Agathe la maman, chic et sérieuse, Aline la grande gueule au doux accent, Cam la toujours motivée, toujours branchée, jamais couchée, Chloé la féministe perchée, kiffeuse professionnelle, et Clairette la fausse rageuse au grand cœur. J'ai trouvé en vous un noyau dans lequel je rie autant que je me confie, et chacune de vos personnalités fait de ce groupe ce qu'il est. Je suis chanceuse d'être votre amie, et j'espère le rester pour des années.

A mes co-internes, au long de ces différents stages, avec qui j'ai eu plaisir à travailler. Refaire le monde autour d'un café quotidien ou d'une bière en terrasse, entre coups de gueule et fous rires, mon internat a été tel qu'il a été grâce à vous.

A ma promotion Desar 2016 Marseille, un grand cru on peut le dire. Que ce soit par votre sourire au travail ou votre motivation lors de nos nombreux moments « extra scolaires » comme dirait Mario, vous côtoyer est toujours un plaisir et j'espère que les amitiés qui se sont créées perdureront.

A mes premières rencontres d'internat, devenues des personnes si chères, Vincent, Gus, Gogz, Nassim, Céline, Marion, Philou ou encore Victor, pour ne citer qu'eux. Entre nos soirées déjantées, nos weekends et nos voyages « kite is love, kite is life », on ne compte plus nos bons moments, passés et à venir.

A mon amour, Charles.

Pour ton soutien et ta bienveillance au quotidien, pour tes conseils, et ta patience.

A tous ces bons moments passés ensemble depuis presque 10 ans, et aux meilleurs qui restent à venir d'ici quelques mois (voire quelques semaines...)

Nos projets et ton regard sont mes moteurs, et je me languis de ce que l'avenir à tes côtés me réserve.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| I. Introduction | 2 |
| II. Matériel et Méthode..... | 4 |
| II.1. Plan de l'étude et caractéristiques des patients | 4 |
| II.2. Données collectées et analysées | 4 |
| II.3. Critères de jugement principal et secondaires | 5 |
| II.4. Analyse statistique..... | 6 |
| III. Résultats | 6 |
| III.1. Population étudiée | 6 |
| III.2. Analyse univariée..... | 8 |
| IV. Discussion..... | 11 |
| IV.1. Résultat principal..... | 11 |
| IV.2. Influence du surdosage sur la mortalité, les effets indésirables neurologiques, la durée de la ventilation mécanique | 11 |
| IV.3. Le surdosage et la défaillance rénale | 12 |
| IV.4. L'influence d'une adaptation posologique sur la guérison, la durée de la ventilation mécanique, la mortalité..... | 13 |
| IV.5. Validité interne et cohérence externe | 13 |
| V. Conclusion | 15 |
| Références | 16 |
| Annexes | 19 |

I. Introduction

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent l'infection liée aux soins la plus fréquente dans les services de réanimation (1). L'incidence des PAVM se situe entre 1,9 et 3,8 par 1000 jours de ventilation mécanique aux États-Unis (2) et excède 18 pour 1000 jours de ventilation mécanique en Europe (3).

La mortalité attribuable aux PAVM est estimée entre 5 et 13% (4). Elles sont associées à une augmentation de la morbidité, prolongeant la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (3). De plus, elles sont à l'origine d'une grande part de la consommation d'antibiotiques en réanimation (5).

Les Recommandations de Pratiques Professionnelles (RPP) françaises sur les pneumonies associées aux soins publiées en 2017 (6) préconisent un traitement probabiliste par bêtalactamine (BL) en première intention. La conduite des traitements par BL est rendue complexe dans les services de soins critiques du fait de la gravité des infections, des résistances aux antibiotiques des bactéries rencontrées et des modifications physiopathologiques de ces patients (7)(8). En effet, ils présentent de nombreuses particularités physiopathologiques à l'origine de spécificités pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) les exposant notamment à un risque de sous-dosage en BL. Le syndrome de réponse inflammatoire généralisée associé au sepsis, le remplissage vasculaire, l'utilisation de catécholamines, certains types de lésions, l'existence de défaillance(s) d'organe (état de choc, dysfonction rénale, dysfonction hépatique, etc.) et l'usage de certaines techniques de suppléance d'organe(s) (ventilation mécanique, circulation extracorporelle pour oxygénation (ECMO), épuration extra-rénale, etc.) modifient la PK des antibiotiques en soins critiques (9). L'étude multicentrique internationale DALI menée chez 361 patients a mis en évidence cette variabilité et a également montré l'influence de cette variabilité sur la réponse clinique (10).

De plus, il est démontré dans la littérature que l'administration retardée d'une antibiothérapie adaptée entraîne une surmortalité chez les malades en choc septique (11).

Les BL sont la classe antibiotique la plus utilisée en soins critiques, représentant 69% des antibiotiques consommés (12). Ces molécules sont caractérisées par un effet bactéricide. Leur activité est temps-dépendante et inoculum-dépendante, sans effet post-antibiotique (13). La modélisation de la relation pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) en antibiothérapie correspond au temps pendant lequel les concentrations sériques d'un antibiotique se situent au-dessus de la valeur de la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis d'un germe incriminé. Elle est prédictive de l'efficacité bactériologique (13)(14)(15).

Atteindre les concentrations cibles de BL, aux posologies usuelles, basées sur des seuils de CMI fixés in vitro, est un vrai enjeu chez les patients de réanimation (8).

L'adaptation des posologies des BL est donc une nécessité chez les malades de soins critiques (16) (17).

Il est admis aujourd'hui qu'une perfusion continue de BL améliore les paramètres PK/PD lors du traitement d'une infection pulmonaire en réanimation (18) (19). Les experts suggèrent ainsi d'administrer les BL en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge chez les patients de soins critiques avec une infection respiratoire basse afin d'améliorer le taux de guérison clinique(6).

Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique des BL en unité de soins critiques s'apparente à un monitoring individualisé permettant une adaptation posologique précoce. Cependant, à ce jour et à notre connaissance, il n'a pas été démontré qu'atteindre des concentrations cibles plasmatiques de BL dans des délais précoces (quarante-huit premières heures du traitement) lors des PAVM avait une influence sur la durée de l'épisode infectieux du patient de réanimation.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si un sous dosage du taux plasmatique de BL entre la 18^{ème} et la 48^{ème} heures de traitement chez un patient atteint d'une PAVM en réanimation, avait un impact sur la guérison de l'épisode infectieux.

Les objectifs secondaires étudiés étaient l'influence du dosage plasmatique des BL sur la mortalité intra hospitalière à J28, la durée de la ventilation invasive, la nécessité d'une adaptation posologique, la durée de l'antibiothérapie et l'apparition d'effets secondaires.

II. Matériel et Méthode

II.1. Plan de l'étude et caractéristiques des patients

Notre étude a été approuvée par notre comité d'examen institutionnel délégué à la protection des données. Nous avons conduit une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, dans le Service de Réanimation polyvalente de l'Hôpital Nord – Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM), sur une période de 36 mois.

Nous avons inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés entre janvier 2016 et décembre 2018 dans le service de Réanimation Polyvalente de l'Hôpital Nord, ayant acquis une PAVM (6) traitée par céfépime ou pipéracilline-tazobactam et ayant eu un dosage plasmatique de la molécule entre H18 et H48 du début du traitement, réalisé de façon routinière dans le service.

Tous les patients inclus avaient reçu une administration continue des BL, après dose de charge. Les posologies étaient systématiquement adaptées à la fonction rénale(20)(cf Annexe 2).

Les critères d'exclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans, la grossesse, un traitement antibiotique en cours lors du diagnostic de PAVM, un dosage antibiotique réalisé avant 18H ou après 48H du début du traitement.

II.2. Données collectées et analysées

Toutes les données de l'étude ont été extraites de manière rétrospective du Dossier Patient Informatisé Institutionnel.

Les données collectées comprenaient certaines données démographiques : l'âge, le sexe, le score de gravité IGS2 à 24h, le score SOFA et la mortalité à 28 jours.

Les données cliniques et paracliniques récoltées étaient les suivantes : le(s) germe(s) identifié(s), la date de début d'antibiothérapie, la molécule antibiotique, la posologie, la date d'arrêt de l'antibiothérapie, l'existence ou non d'un choc septique associé à la PAVM (21), la créatinine plasmatique, l'existence d'une épuration extra-rénale, la durée de ventilation mécanique et l'existence d'une adaptation posologique de BL après dosage.

Le germe incriminé dans la PAVM devait être isolé par lavage broncho alvéolaire ou prélèvement distal protégé (22). Les prélèvements infectieux devaient être réalisés avant l'initiation du traitement antibiotique. Dans le cas contraire, le patient était exclu de l'étude.

Nous avons également recueilli les taux plasmatiques de BL réalisés entre 18 et 48 heures après le début du traitement. Les dosages de la concentration en BL étaient réalisés à l'équilibre entre 18 et 48 heures après le début du traitement sur prescription médicale. Les prélèvements sanguins étaient réalisés par le personnel infirmier, selon le protocole de service, sur un site différent de celui de l'administration de l'antibiotique (cathéter artériel). Les tubes étaient ensuite acheminés au Laboratoire de Pharmacologie de l'hôpital de la Timone dans les meilleurs délais. Les dosages étaient réalisés au laboratoire de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de l'APHM par une technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à la détection ultra-violet (CLHP Dionex Ultimate 3000). Avant analyse, les échantillons subissaient une précipitation des protéines par l'acétonitrile puis une extraction liquide-liquide par du dichlorométhane. Le MIAA a été choisi comme étalon interne pour l'ensemble des molécules.

II.3. Critères de jugement principal et secondaires

Notre critère principal de jugement était la guérison clinique à 7 jours (J7) de l'introduction du traitement antibiotique définie par un critère composite comprenant un sevrage de la ventilation mécanique avec extubation trachéale à J7, sans nécessité de réintubation dans les 48 heures, associée à une apyrexie (23).

Le sous-dosage était défini par une concentration plasmatique d'antibiotique inférieure à 4 fois la CMI du germe visé. Les CMI des germes utilisées sont issues des Recommandations publiées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) en 2019 (24).

L'hypothèse principale était qu'un dosage plasmatique d'antibiotique inférieur à 4 fois la CMI du germe incriminé dans la PAVM était associé à un échec de traitement à J7 de 25%.

Les critères de jugement secondaires étaient : la présence des marqueurs cliniques de défaillance pulmonaire (durée de la ventilation mécanique, la présence d'un échec d'extubation définie par une nécessité de réintubation dans les 48H de l'extubation), l'apparition d'une défaillance rénale définie par la classification KDIGO dans les 7 jours (25), l'apparition d'un effet indésirable neurologique dans les 7 jours (convulsions type épilepsie généralisée ou partielle, avec ou sans altération de la conscience, objectivée par EEG, ou manifestations psychotiques type hallucinations, ou méningite aseptique, non expliquée(s) par l'imagerie cérébrale) (26) (27), la survie ou non du patient à 28 jours de l'initiation du traitement antibiotique.

II.4. Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel R-Project 3.6.3 pour Linux Ubuntu. Les données quantitatives ont été affichées en médiane [1° quartile - 3° quartile]. Les comparaisons de médianes ont été réalisées avec un test de Kruskal-Wallis (ou Mann-Whitney). Les données qualitatives ont été affichées en pourcentage et valeur absolue. Les comparaisons de proportions ont été réalisées avec un test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité finale.

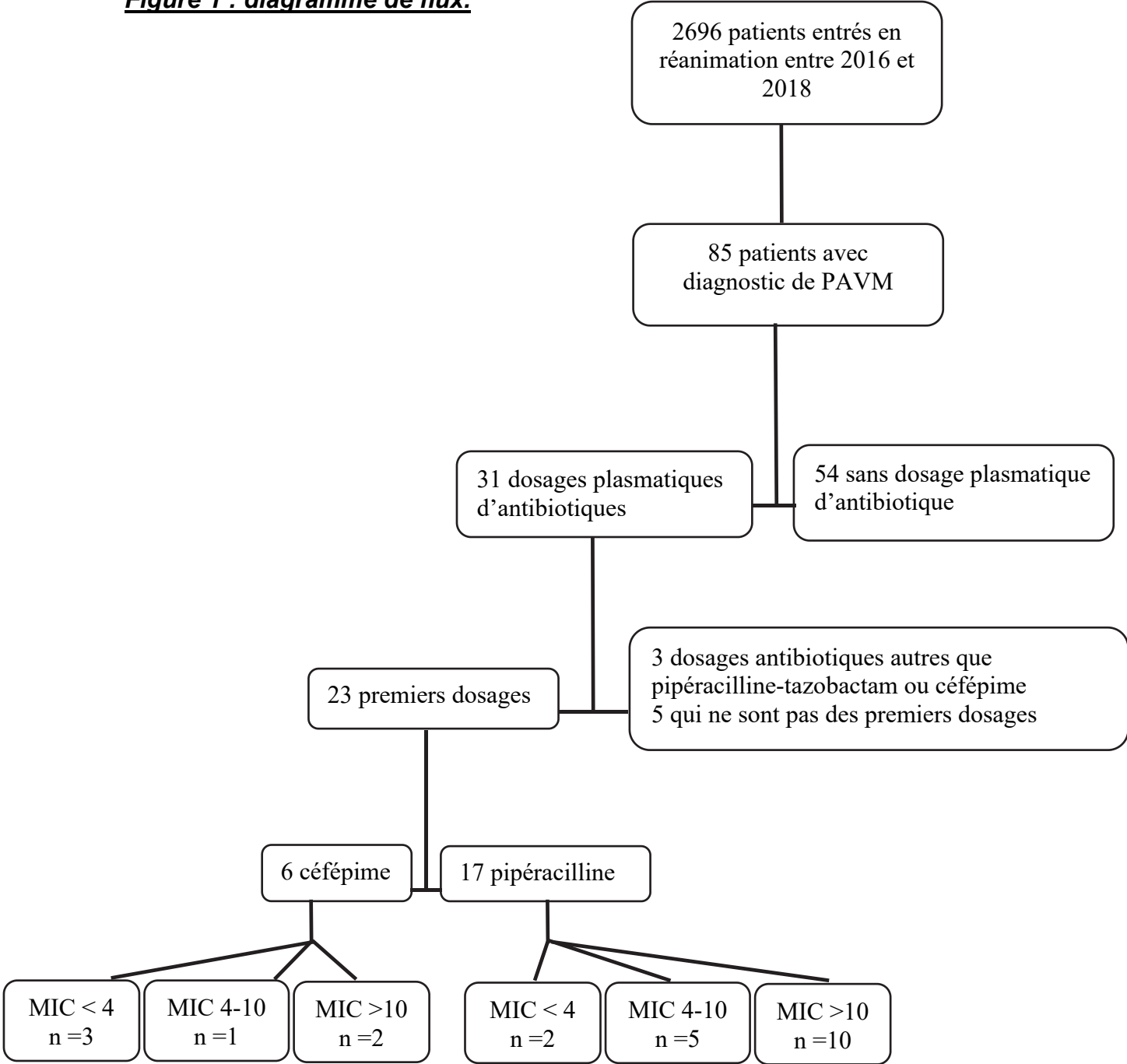
III. Résultats

III.1. Population étudiée

Entre janvier 2016 et décembre 2018, 2696 patients ont été admis dans notre réanimation et 85 ont développé une PAVM. Parmi eux, 31 ont eu un dosage plasmatique d'antibiotique, dont 23 premiers dosages.

Vingt-trois patients ont pu être analysés, six étaient traités par céfépime et 17 par pipéracilline-tazobactam. Parmi eux, cinq patients ont eu un dosage inférieur à 4 CMI, six un dosage entre 4 et 10 CMI et 12 un dosage supérieur à 10 CMI.

Figure 1 : diagramme de flux.



Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Données démographiques des patients inclus dans l'étude.

| | Population totale (n=23) | Patients traités par Pipéracilline-tazobactam (n=17) | Patients traités par Céfépime (n=6) |
|-----------------------|--------------------------|--|-------------------------------------|
| Age, en années | 61 [40,5-71,5] | 61 [37-69] | 51 [34,5-73] |
| Femmes | 1 (4,3) | 1 (5,8) | 0 |
| SOFA | 9 [8-10,5] | 9 [8-10] | 10 [8,2 -11] |
| IGS II | 52 [40-68] | 52 [40-64] | 55 [40,7-70,7] |
| Choc septique | 12 (52,1) | 8 (47) | 4 (66,6) |
| Durée de VM, en jours | 21 [11,5-38] | 19 [8-37,5] | 28 [21-41,7] |
| Guérison à J7 | 10 (43,4) | 6 (35,2) | 4 (66,6) |
| Mortalité à J28 | 7 (30,4) | 5 (29,4) | 2 (33,3) |
| Dosage de J1 < 4 CMI | 5 (21,7) | 2 (11,7) | 3 (50) |

Chiffres donnés en médiane [quartile 1 ; quartile 3], ou en effectif (pourcentage).

IGS II = indice de gravité simplifiée

SOFA = Score de gravité, score Sepsis-related Organ Failure Assessment

VM = ventilation mécanique

CMI = concentration minimale inhibitrice

III.2. Analyse univariée

Entre janvier 2016 et décembre 2018, sur les 31 dosages plasmatiques, nous avons pu analyser 23 premiers dosages d'antibiotiques.

Tableau 2. Comparaison des patients dont le dosage de BL entre 18 et 48 heures après le début du traitement était inférieur à 4 CMI et supérieur ou égal à 4 CMI.

| | Dosage de J1 < 4 CMI, (n=5) | Dosage de J1 ≥4 CMI, (n=18) | p value |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Guérison à J7 | 2 (40) | 8 (44,4) | 1,0 |
| Durée de VM, en jours | 31 [21-36] | 21 [10,2 -38,5] | 0,70 |
| KDIGO > 1 | 0 | 4 (22) | 0,53 |
| Échecs Extubation | 3 (60) | 6 (33,3) | 0,34 |
| Évènements neurologiques | 0 | 3 (16,6) | 1,0 |
| Mortalité à J28 | 0 | 7 (38,8) | 0,27 |
| Adaptation posologique | 3 (60) | 6 (33,3) | 0,26 |

Chiffres donnés en médiane [quartile 1 ; quartile 3], ou en effectif (pourcentage).

VM = ventilation mécanique

CMI = concentration minimale inhibitrice

KDIGO = défaillance rénale stade KDIGO 1 ou plus, définie par la classification KDIGO.

L'analyse statistique univariée ne montrait pas de différence significative sur la survenue du critère principal de jugement (40% de guérison lors d'un sous dosage, 44,4% lors d'un dosage > 4CMI, p=1,0).

Il n'y avait pas non plus de différence significative sur les critères de jugements secondaires : La durée de ventilation mécanique était plus longue dans le groupe non sous dosé en BL (médiane à 31 jours, versus 21 jours dans le groupe sous dosé), sans différence significative.

On dénombre davantage d'échecs d'extubation dans le groupe sous dosé en BL, sans différence significative (60% versus 33,3%, p=1,0).

Il y a eu davantage d'adaptation posologique lorsque le dosage était inférieur à 4 CMI, sans différence significative (33,3% vs 60%, p=0,26).

Tableau 3. Comparaison des patients dont le dosage de BL entre 18 et 48 heures après le début du traitement était inférieur à 10 CMI et supérieur ou égal à 10 CMI.

| | Dosage de J1 < 10 CMI, (n=11) | Dosage de J1 ≥ 10 CMI, (n=12) | p value |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|
| Guérison à J7 | 6 (54,5) | 4 (33,3) | 0,41 |
| Durée de VM, en jours | 21 [11,5-34] | 25 [14,7-40,2] | 0,33 |
| KDIGO > 1 | 0 | 4 (33,3) | 0,09 |
| Échecs Extubation | 5 (45,4) | 4 (33,3) | 0,33 |
| Évènements neurologiques | 0 | 3 (25) | 0,21 |
| Mortalité à J28 | 1 (9) | 6 (50) | 0,06 |
| Adaptation posologique | 3 (27,2) | 6 (50) | 0,41 |

Chiffres donnés en médiane [quartile 1 ; quartile 3], ou en effectif (pourcentage).

VM = ventilation mécanique

CMI = concentration minimale inhibitrice

KDIGO = défaillance rénale stade KDIGO 1 ou plus, définie par la classification KDIGO.

Les surdosages en BL étaient non significativement associés à une dysfonction rénale (33% des patients surdosés en antibiotique, aucun parmi les non surdosés, p=0,09).

Statistiquement, il n'y avait pas plus d'effets indésirables neurologiques chez les patients surdosés en BL. 25% des patients surdosés ont eu des effets indésirables neurologiques, contre aucun chez les patients non surdosés en BL (p=0.21).

La mortalité à J28 était plus importante chez les patients surdosés en BL, atteignant 50% du groupe surdosé, et 9% chez les patients non surdosés. Ce résultat ne présente pas de différence significative (p=0.06).

Tableau 4. Comparaison de l'évolution en cas d'adaptation de posologie.

| | Adaptation posologique, (n=9) | Absence d'adaptation posologique, (n=14) | p value |
|-----------------------|-------------------------------------|--|---------|
| Guérison J7 | 3 (33,3) | 7 (50) | 0.41 |
| Durée de VM, en jours | 21[8-35] | 30 [14,5-38,5] | 0.36 |
| Mortalité à J28 | 4 (44,4) | 3 (21,4) | 0.37 |

Chiffres donnés en médiane [quartile 1 ; quartile 3], ou en effectif (pourcentage).

VM = ventilation mécanique

La présence d'une adaptation posologique n'avait pas d'influence significative sur la guérison à J7 (33,3% de guérison lors d'une adaptation posologique, 50% en l'absence d'adaptation, p=0.41). Elle n'a pas non plus influencé la durée de la ventilation mécanique (médiane de 21 jours lors d'une adaptation, 30 jours en son absence, p=0.36), ni la mortalité à J28 (44% de mortalité lors d'une adaptation posologique, 21,4% en l'absence d'adaptation, p=0.37).

IV. Discussion

IV.1. Résultat principal

Notre étude ne retrouve pas d'association entre un sous dosage du taux plasmatique de BL entre la 18^{ième} et la 48^{ième} heures de traitement et la guérison de l'épisode infectieux chez des patients de soins critiques atteints d'une PAVM et traités par une perfusion continue de BL. Quarante pour cent des patients ayant un dosage plasmatique < 4 CMI étaient guéris à J7 contre 44% des patients ayant un dosage plasmatique > 4 CMI (p=1).

IV.2. Influence du surdosage sur la mortalité, les effets indésirables neurologiques, la durée de la ventilation mécanique

On remarque cependant l'augmentation de certains paramètres chez les patients surdosés en BL, c'est-à-dire au dosage supérieur à 10 x CMI, notamment la mortalité, les effets indésirables neurologiques (survenus uniquement dans ce sous-groupe) et une ventilation mécanique plus longue, sans que l'analyse ne soit statistiquement significative.

On peut émettre l'hypothèse que ces patients étaient plus graves. En effet, sur ces 12 patients, 9 (75%) étaient en choc septique, et 4 (33%), avaient une défaillance rénale. Ces patients avaient donc probablement un volume de distribution et une clairance rénale d'antibiotique modifiés, et donc une pharmacocinétique et pharmacodynamie altérées (28). Du fait de défaillances d'organes possiblement associées à la défaillance respiratoire, ils ont pu nécessiter une assistance ventilatoire plus longue, notamment pour d'autres causes, comme une défaillance neurologique ou une complication de type syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Il est difficile d'émettre des conclusions quant aux effets indésirables neurologiques, car seuls trois patients en ont présenté. Néanmoins, ces trois seuls patients se trouvent tous être surdosés en BL, avec un dosage plasmatique supérieur à 10 x CMI. Le syndrome d'encéphalopathie aux pénicillines a été décrit en 1952 pour la première fois par Bateman et al., et depuis étudié spécifiquement chez les patients en réanimation, car plus sujets à cette pathologie. Il est admis que ce syndrome affecte davantage les patients en insuffisance rénale, de par l'accumulation progressive de molécules antibiotiques. Les facteurs de confusion éventuels (syndrome urémique, dysnatrémie, événements neurovasculaires) ont été éliminés ou corrigés, et le

syndrome d'encéphalopathie a perduré, suggérant que les molécules antibiotiques mettraient davantage de temps à être éliminées du système nerveux central lorsqu'elles s'y sont accumulées, malgré l'amélioration de la fonction rénale (29).

L'étude de Smith et al avait montré déjà en 1967, que deux facteurs augmentaient le risque d'encéphalopathie, le surdosage plasmatique notamment dans un contexte d'insuffisance rénale, ou une augmentation de perméabilité de la barrière hémato encéphalique (30). Toutes les BL n'ont pas les mêmes propriétés pro-convulsivantes, mais il est admis que le céfépime est pourvoyeur d'effets indésirables neurologiques même à un seuil thérapeutique (31).

IV.3. Le surdosage et la défaillance rénale

Dans notre étude, la dysfonction rénale, résumée de façon binaire en KDIGO 1 ou plus, était associée de manière statistiquement non significative aux patients surdosés en BL. En effet l'ensemble des patients souffrant de défaillance rénale se trouve dans le groupe de patients surdosés en antibiotiques, et en représente même un tiers de l'effectif. Ces patients étaient en choc septique pour la majorité (neuf des 12 patients surdosés en antibiotiques, tous les patients en défaillance rénale). Ceci pourrait suggérer que le monitoring plasmatique des antibiotiques a davantage d'intérêt chez cette sous population de patients de réanimation.

Comme il est admis, une altération de la fonction rénale perturbe la pharmacocinétique des molécules, notamment les étapes métabolisation et élimination, ce qui peut aboutir à leur surdosage(13)(32).

Par ailleurs, une étude de 2018 faisant un bilan des molécules les plus souvent en cause dans les déclarations de pharmacovigilance pour insuffisance rénale aiguë rapporte que les antibiotiques y tiennent la première place, devant les diurétiques et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine(33). Les accumulations d'antibiotiques sont donc une conséquence d'une dysfonction rénale, mais peuvent aussi en être une cause, notamment par tubulopathies, participant à un cercle vicieux maintenant la défaillance rénale.

Aucun patient défaillant rénal n'a été rencontré dans le groupe au dosage plasmatique inférieur à 10 CMI. Même si cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.09$), elle soulève la question de l'intérêt ciblé du dosage plasmatique

d'antibiotiques chez ces patients. D'ailleurs, 50% des patients surdosés ont bénéficié d'une adaptation posologique à l'issue de ce dosage, contre 27% des patients non surdosés, ce qui corrobore l'hypothèse qu'il faudrait sélectionner les patients chez qui un dosage plasmatique d'antibiotique aurait une conséquence thérapeutique.

IV.4. L'influence d'une adaptation posologique sur la guérison, la durée de la ventilation mécanique, la mortalité

L'adaptation posologique de céfépime ou pipéracilline-tazobactam n'a pas eu d'influence statistiquement significative sur la guérison de la PAVM, ni sur la durée de la ventilation mécanique, ni sur la mortalité. Cette adaptation pouvait faire suite à un sous dosage dans un tiers des cas, ou un surdosage dans deux tiers des cas. Ces dosages plasmatiques aboutissant à une modification thérapeutique concernent finalement 39% de l'ensemble des dosages de notre étude. Notre effectif étant déjà limité, les adaptations thérapeutiques ne concernait finalement qu'une minorité de patients, l'absence de différence significative apparaît donc cohérente dans ce contexte.

IV.5. Validité interne et cohérence externe

Notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, le point négatif majeur de cette étude est la taille réduite de l'effectif entraînant un manque certain de puissance. En effet, en se restreignant à des critères uniquement de premier dosage plasmatique chez des patients traités pour une PAVM, la majorité des dosages plasmatiques, ainsi que les données qui leur étaient reliées, n'ont pu être exploitées.

Ceci découle également du fait que la majorité des patients admis dans notre réanimation polyvalente relève du plateau chirurgical traumatologique, et reste intubés en moyenne sept jours sur la période d'inclusion, limitant le nombre de patients atteints de PAVM.

La population de l'étude semble peu représentative des patients admis classiquement en réanimation, car ses scores de gravité étaient relativement élevés, avec des score SOFA moyen supérieurs à huit. Sachant qu'un score SOFA à huit ou neuf est associé à une probabilité de mortalité de 20%, un SOFA à 10 a une probabilité augmentée à 40-50% (34).

De janvier 2016 à décembre 2018, 2696 patients sont entrés dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital nord, avec un IGS II moyen de 41,7, et une durée moyenne de ventilation mécanique à sept jours. Les patients de notre étude ont un IGS II moyen à 54 (écart type 35-63), et une durée de ventilation mécanique moyenne à 33 jours. Ceci révèle un probable biais de sélection sur le critère PAVM, nécessitant des patients ventilés plus longtemps et donc plus graves. Ceci se vérifie également dans notre population surdosée en BL, dont les score de gravité étaient plus élevés et associés à une mortalité plus élevée, 50% dans ce sous-groupe.

La validité du critère de jugement principal peut se discuter. L'épisode infectieux était considéré résolu à J7 si le patient avait la trachée extubée, était apyrétique et ne nécessitait pas une réintubation trachéale dans les 48 heures. Nous avons fait le choix d'un critère composite clinique pour une meilleure application clinique et une reproductibilité aisée, nos critères étant tirés à posteriori du dossier patient informatisé. La classification en épisode résolu dépendant de la présence d'une imagerie ou d'un résultat biologique ne nous apparaissait pas reproductible. Cependant, ce critère composite a pu être à l'origine de faux négatifs, par une absence d'extubation trachéale à J7 malgré la résolution de l'épisode infectieux, mais en présence d'un état neurologique ne permettant pas une extubation. D'autre part, il existe également des causes non infectieuses d'hyperthermie qui ont pu fausser la classification(35).

On peut également remettre en question la valeur unique d'un dosage plasmatique d'antibiotique, bien qu'il soit représentatif de la concentration à l'équilibre dans la phase précoce du traitement. En effet, on sait que pour un antibiotique temps dépendant comme les BL, l'issue du traitement antibiotique dépend du temps passé au-dessus de 4 à 6 x CMI du germe ($T > CMI$), et non du dosage à un moment isolé (13) (14) (15).

Les experts suggèrent de considérer le paramètre PK-PD de l'intervalle de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de BL est supérieure à un multiple de la CMI de la bactérie incriminée ($\%fT > k \times CMI$) comme cible thérapeutique des BL et de cibler une concentration plasmatique libre de BL entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100% de l'intervalle de dose ($\%fT \geq 4 \text{ à } 8 \times CMI \text{ à } 100\%$) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves (36).

V. Conclusion

La durée de l'épisode d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ne semble pas influencée par un sous dosage plasmatique des 48 premières heures de l'antibiotique instauré en probabiliste. Les résultats de notre étude nécessiteraient un travail sur une cohorte plus importante, ou une étude prospective observationnelle sur l'adaptation de la posologie de l'antibiothérapie en fonction du dosage plasmatique initial.

Références

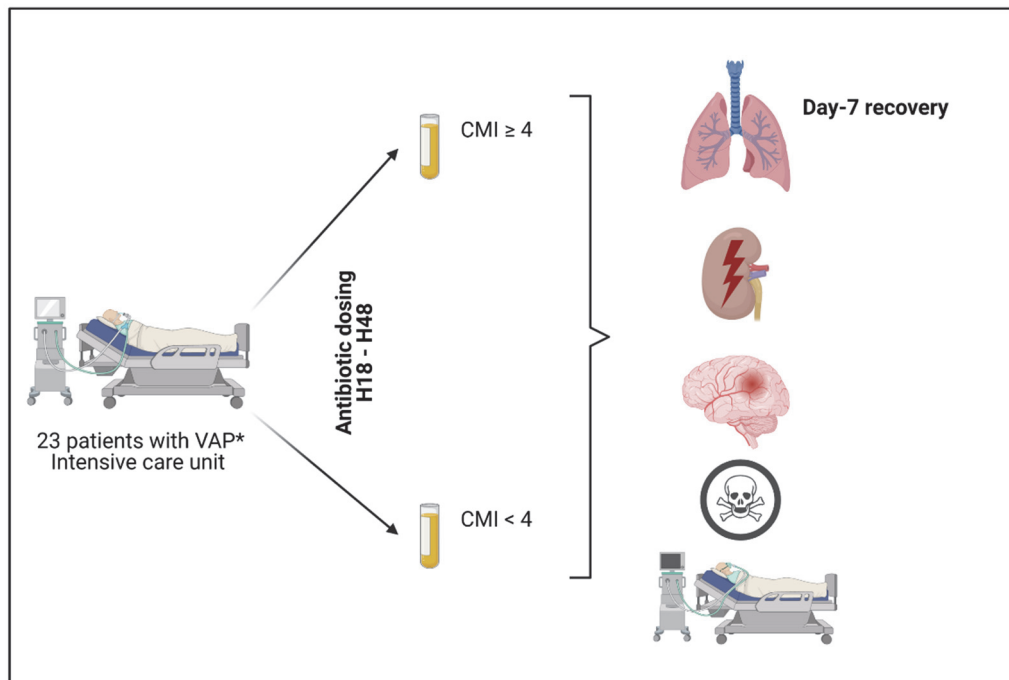
1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Critical Care Medicine*. févr 2006;34(2):344-53.
2. M K. What can we learn from international ventilator-associated pneumonia rates?. *Crit Care Med*. 1 déc 2012;40(12):3303-4.
3. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2017;36(11):1999-2006.
4. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. août 2013;13(8):665-71.
5. Branch-Elliman W, Wright SB, Howell MD. Determining the Ideal Strategy for Ventilator-associated Pneumonia Prevention. Cost-Benefit Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2015;192(1):57-63.
6. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 1 févr 2018;37(1):83-98.
7. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med*. déc 2004;30(12):2145-56.
8. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Critical Care*. 2011;15(5):R206.
9. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. nov 2014;77:3-11.
10. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, Waele JJD, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: Are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? :43.
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. juin 2006;34(6):1589-96.
12. Simon et Coignard - 2016 - Les surveillances du Raisin en 2017 une année de.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: http://www.cpias.fr/bulletin/2016/05/05-pdf/05-simon_.pdf
13. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis*. 1 janv 1998;26(1):1-12.
14. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infectious Disease Clinics of North America*. sept 2003;17(3):479-501.

15. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. avr 2008;31(4):345-51.
16. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective Determination of Serum Ceftazidime Concentrations in Intensive Care Units. *Therapeutic Drug Monitoring*. août 2010;32(4):517-9.
17. Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. nov 2016;60(10):1425-36.
18. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. avr 2018;43(2):155-70.
19. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother*. juin 2016;48(2):81-90.
20. Williams P, Beall G, Cotta MO, Roberts JA. Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 févr 2020;55(2):105837.
21. 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*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
22. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin M-C, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: A meta-analysis. *Critical Care Medicine*. nov 1999;27(11):2548-60.
23. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome*: *Critical Care Medicine*. mars 2003;31(3):676-82.
24. CASFM / EUCAST 2019 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2019/01/07/casfm-eucast-2019/>
25. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Annals of Intensive Care*. 27 mai 2016;6(1):48.
26. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care*. déc 2019;23(1):104.

27. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 1 déc 2017;40(12):1171-98.
28. Veiga et Paiva - 2018 - Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant .pdf [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-018-2155-1>
29. Penicillin encephalopathy | Postgraduate Medical Journal [Internet]. Disponible sur: <https://pmj.bmj.com/content/44/518/891>
30. Conway et al. - 1968 - Penicillin encephalopathy.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/44/518/891.full.pdf>
31. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Critical Care.* 14 nov 2017;21(1):276.
32. Veiga RP, Paiva J-A. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Critical Care* [Internet]. déc 2018;22(1). Disponible sur: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2155-1>
33. Pierson-Marchandise PM. Insuffisance Rénale Aiguë et Iatrogénie Médicamenteuse : Etude sur la Base Nationale de Pharmacovigilance. :63.
34. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
35. Marik PE. Fever in the ICU. *CHEST.* 1 mars 2000;117(3):855-69.
36. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesthésie & Réanimation.* sept 2018;4(5):421-41.

Annexes

Annexe 1, schéma d'étude



Annexe 2, protocoles thérapeutiques

Piperacilline-tazobactam : quatre grammes de dose de charge, puis quatre grammes perfusés en continu, toutes les six heures, pour un total de 16 grammes par jour.

En cas d'insuffisance rénale, si la clairance de la créatinine était comprise entre 20 et 50mL/min : la dose journalière était de huit grammes par jour, et si la clairance était inférieure à 20mL/min, la dose était réduite à six grammes par jour.

Cefepime : deux grammes de dose de charge, puis deux grammes perfusés en continu, toutes les huit heures, pour un total de six grammes par jour.

En cas d'insuffisance rénale, si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 60mL/min : la dose journalière était de quatre grammes par jour, et si la clairance était inférieure à 30mL/min, la dose était réduite à deux grammes par jour.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

Introduction : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent la première infection associée aux soins en réanimation. Leur traitement repose sur une antibiothérapie par bêtalactamines (BL) dans la majorité des cas. Les techniques pharmacologiques actuelles, dans un contexte d'une médecine toujours plus personnalisée, permettent de réaliser un dosage plasmatique d'antibiotique. Notre objectif était d'évaluer si une concentration plasmatique précoce de BL dans les objectifs recherchés avait une influence sur la guérison de la PAVM.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective et monocentrique, incluant des patients de janvier 2016 à décembre 2018, hospitalisés en réanimation polyvalente à l'Hôpital Nord de Marseille, ayant acquis une PAVM traitée par Pipéracilline-Tazobactam ou Céfépime, et ayant eu un dosage plasmatique de ces molécules entre H18 et H48 suivant leur introduction. Nous avons évalué si un taux plasmatique supérieur à 4 CMI du germe en cause dans la PAVM permettait un meilleur succès thérapeutique à 7 jours de traitement. La guérison était déterminée par un critère composite comprenant un sevrage de la ventilation mécanique avec extubation trachéale à J7, sans nécessité de réintubation dans les 48H, associée à une apyrexie. Les patients surdosés en antibiotiques, définis par un dosage supérieur à 10 CMI, ont également été étudiés.

Résultats : Vingt-trois patients ont pu être analysés, 17 traités par pipéracilline-tazobactam et 6 par céfépime. Il n'y avait pas de différence significative sur la guérison à J7 entre les deux groupes, sous dosés en antibiotiques ou non (40% vs 44%, $p=1,0$). Parmi les patients surdosés en antibiotiques, il y avait plus d'effets indésirables neurologiques (33% vs 0%, $p=0,21$) et plus de défaillance rénale (33% vs 0%, $p=0,09$), sans différence significative.

Conclusion : Chez les patients atteints de PAVM, un taux plasmatique de BL inférieur à 4 CMI n'a pas montré de différence sur la guérison à J7 de traitement. Cependant, un manque de puissance est à considérer devant notre faible effectif. Une étude de plus grande envergure serait nécessaire pour tirer les avantages des méthodes actuelles de dosage pharmacologique, notamment chez les patients présentant une grande altération pharmacocinétique.

Mots-clés : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, pharmacocinétique, pharmacodynamique, antibiothérapie, bêtalactamines, suivi thérapeutique pharmacologique.