



Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines : une étude prospective multicentrique interventionnelle

Arnaud Jamon

► To cite this version:

Arnaud Jamon. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines : une étude prospective multicentrique interventionnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03403173

HAL Id: dumas-03403173

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03403173>

Submitted on 26 Oct 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.

**Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines: une
étude prospective multicentrique interventionnelle.**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 8 Octobre 2021

Par Monsieur Arnaud JAMON

Né le 19 septembre 1992 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION NR FST DOULEUR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Directeur

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice

Assesseur

Monsieur le Docteur GUILHAUMOU Romain

Assesseur

**Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines: une
étude prospective multicentrique interventionnelle.**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 8 Octobre 2021

Par Monsieur Arnaud JAMON

Né le 19 septembre 1992 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION NR FST DOULEUR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Directeur

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice

Assesseur

Monsieur le Docteur GUILHAUMOU Romain

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
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
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 MICHOTÉY 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
VIALETTES 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	VIALETTES 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
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
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
PANUEL Michel Surnombre	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien Disponibilité	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier Surnombre	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHIERI 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

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

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	SECQ Véronique (<i>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
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>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

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

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

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)

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)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

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)

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	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (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 Médicale
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 ORTHOPÉDIQUE 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)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4703

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEAGHEL 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)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET 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 VISCÉRALE 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 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

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)

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/VITTE 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**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)

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

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

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLES Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas Bruder, tout d'abord merci d'avoir accepté d'être mon président de jury de thèse. Merci pour vos enseignements, votre écoute et votre disponibilité. Vous avez toujours su être une oreille bienveillante et attentive. Votre empathie, votre savoir et votre expérience clinique font de vous un véritable exemple pour nous tous.

A Monsieur le Professeur Lionel Velly, merci encore pour ton encadrement durant ce travail de thèse dont tu es le directeur. J'ai énormément appris à tes côtés tant sur le plan médical que scientifique. Les moments passés avec toi ont été très agréables. Tu as su m'écouter et me conseiller quand j'en ai eu besoin tout au long de mon internat. J'ai encore beaucoup de chose à apprendre et je me réjouis de continuer à travailler à tes côtés. C'est grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui, merci encore pour ton aide précieuse tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur Marc Leone, je tenais à vous remercier pour votre accueil chaleureux lors de mes premiers mois d'internat. Alors interne en médecine nucléaire, c'est dans votre service et grâce à votre encadrement que m'est venue l'envie d'intégrer cette belle spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation. Encore merci pour m'avoir tant enseigné et tant appris sur notre discipline. C'est grâce à vous et à votre équipe si j'essaie d'être un anesthésiste-réanimateur exigeant envers moi-même et rigoureux chaque jour.

A Monsieur le Professeur Fabrice Michel, merci pour tout ce que vous m'avez appris dans le domaine de l'anesthésie-réanimation pédiatrique. Votre apprentissage de cette branche tant rigoureuse, minutieuse et précise de notre spécialité est clairement un enrichissement personnel dans ma pratique quotidienne. Vous êtes un excellent enseignant, clinicien et chef de service, vous savez faire preuve de bienveillance et l'ambiance de travail dans votre service allie convivialité et discipline.

A Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou, merci beaucoup pour ton aide précieuse tout au long de cette étude. Tes remarques constructives, ta grande expérience dans le domaine de la pharmacologie clinique et ton énergie m'ont clairement aidé tout au long de ce travail. Tu m'as épaulé et beaucoup appris et je t'en remercie.

Abréviations

CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i>
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DVE	Dérivation Ventriculaire Externe
ECLS	<i>Extra-Corporeal Life Support</i>
ECMO	<i>Extra-Corporeal Membrane Oxygenation</i>
ECOFF	<i>Epidemiological Cut OFF</i>
EEG	Electro Encéphalo Gramme
EER	Epuration Extra-Rénale
EUCAST	<i>European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing</i>
<i>f</i>	Fraction libre
IC	Intervalle de Confiance
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
ITT	Intention de Traiter
IVSE	Intra-Veineuse Seringue Electrique
MES	acide 4-MorpholinoEthanoSulfonique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odd Ratio</i>
PCT	Procalcitonine
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PP	Per Protocole
SAPS2	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Table des matières

I.	Résumé.....	2
II.	Introduction.....	3
III.	Matériel et Méthodes.....	9
	➤ <i>Design de l'étude</i>	
	➤ <i>Patients</i>	
	➤ <i>Collecte de données et résultats</i>	
	➤ <i>Modalité d'administration des bêta-lactamines</i>	
	➤ <i>Suivi thérapeutique pharmacologique</i>	
	➤ <i>Critère d'évaluation principal</i>	
	➤ <i>Critères d'évaluation secondaire</i>	
	➤ <i>Calcul de la taille de l'échantillon</i>	
	➤ <i>Analyses statistiques</i>	
IV.	Résultat.....	17
	➤ <i>Caractéristiques de la population</i>	
	➤ <i>Critère d'évaluation principal</i>	
	1. Atteinte des concentrations cibles en analyse univariée	
	2. Facteurs prédictifs de non-atteinte des concentrations cibles	
	➤ <i>Critères d'évaluations secondaires</i>	
	1. Succès clinique et bactériologique	
	2. Neurotoxicité et effets secondaires	
	➤ <i>Evolution des concentrations entre J1, J4 et J7</i>	
V.	Discussion.....	36
VI.	Conclusion.....	44
VII.	Références.....	46
VIII.	Annexes.....	55

Résumé

Introduction

Les complications infectieuses en réanimation constituent un problème de santé publique majeur. Plus d'un tiers des patients n'atteignent pas les concentrations cibles en β -lactamine, malgré une administration par perfusion continue. Nous avons voulu évaluer l'impact d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) protocolisé et systématique pour optimiser ces traitements antibiotiques en réanimation.

Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude prospective multicentrique comparative non randomisée interventionnelle sur 120 patients traités par perfusion continue de cinq β -lactamines (méro-pénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime). Les concentrations plasmatiques en antibiotiques ont été déterminées à J1, J4 et J7. Une adaptation a été réalisée si nécessaire dans les 24H suivant le dosage. La concentration cible est définie comme étant une concentration efficace (supérieure à 4 fois la CMI du germe incriminé) tout en restant inférieur au seuil de toxicité. Le critère de jugement principal a été défini comme le pourcentage de patients pour lesquels les concentrations cibles sont atteintes.

Résultats

Le STP améliore l'atteinte des concentrations cibles : à J4, 62% (en ITT) et 78% (en per protocole) des patients avec STP atteignent une concentration cible contre 48% des patients sans STP ($p=0,016$). Cette différence s'accroît à J7 où 67% (en ITT) et 87% (en per protocole) des patients avec STP atteignent une concentration cible contre 25% des patients sans STP ($p=0,003$). L'analyse multivariée individualise le STP comme seule variable explicative de l'atteinte des concentrations cibles. Le STP permet également de diminuer les signes EEG de neurotoxicité. Le STP n'améliore pas en revanche les critères secondaires d'efficacité dans cette étude.

Conclusion

Le STP des β -lactamines en soins intensifs permet d'améliorer considérablement l'atteinte des concentrations cibles et de diminuer la toxicité neurologique sur les EEG.

I. Introduction

Les infections et plus particulièrement le sepsis, défini comme étant l'association d'une infection à une dysfonction aigüe d'organe (1), sont reconnues comme étant un problème majeur de santé publique au niveau mondial. Avec 48,9 millions de cas et 11 millions de décès en 2017, il représente près de 20% de la mortalité mondiale (2). C'est l'une des priorités de l'OMS (3) qui exhorte les états membres à accroître leurs efforts pour identifier, traiter et prévenir le sepsis. En réanimation les pathologies infectieuses sont encore plus complexes. La sévérité des infections, les résistances bactériennes et les altérations physiopathologiques d'un patient en situation critique compliquent sa prise en charge. Malgré les progrès effectués ces 30 dernières années, l'incidence des infections et la mortalité associée en réanimation restent très importantes (4–6). En France, l'incidence du choc septique en réanimation est établie entre 10 et 30% avec une mortalité hospitalière aux alentours de 50% (7,8). Il est établi que la précocité d'initiation d'une antibiothérapie adaptée joue un rôle majeur sur la mortalité des chocs septiques (9–11). Une étude multicentrique européenne a établi que près de 64% des patients hospitalisés en soin intensif recevaient une antibiothérapie durant leur séjour (12), faisant des services de médecine intensive en France les 2ème consommateurs d'antibiotique après les services de maladie infectieuse (13).

En réanimation, les β -lactamines représentent à elles seules 69% des antibiotiques consommés (13). Depuis qu'elles ont démontré leur efficacité sur bon nombre de pathogènes communautaires et nosocomiaux, les β -lactamines (pénicilline, céphalosporine, carbapénème) sont en effet fréquemment utilisées pour traiter les infections sévères. Tirant leur nom de leur cycle β -lactame qu'elles possèdent en commun, ces molécules se lient aux protéines de liaison des pénicillines (PLP), bloquent la synthèse des peptidoglycanes de paroi et déclenchent ainsi une mort bactérienne médiée par les autolysines. Elles exercent une activité « temps-dépendante », c'est-à-dire que leur activité bactéricide est corrélée au temps (T) durant lequel la concentration en antibiotique au niveau du site d'infection est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe incriminé. Ce sont des molécules hydrophiles de petit poids moléculaire avec une faible fixation protéique, une bonne diffusion tissulaire et dépourvues d'effet post-antibiotique. Leur élimination est

principalement rénale sous forme inchangée. Elles sont en partie filtrées par les dispositifs d'épuration extra-rénale. (14–16)

L'efficacité des différentes classes d'antibiotiques est évaluée par une relation entre deux paramètres majeurs que sont la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD). La pharmacocinétique englobe l'absorption, la biodisponibilité, la distribution et l'élimination d'une molécule, permettant de déterminer la concentration plasmatique et tissulaire de l'antibiotique en fonction du temps. La pharmacodynamie est la relation entre la concentration et les effets pharmacologiques de cette molécule. Cette relation PK/PD permet de déterminer des paramètres d'optimisation, prédictifs d'une réponse clinique (17). La non-atteinte de ces paramètres d'optimisation est corrélée à un échec thérapeutique et à l'apparition de résistances bactériennes (18–20). Concernant les antibiotiques « temps-dépendant » et encore plus particulièrement les β -lactamines, la bactéricidie est définie par le paramètre d'optimisation PK/PD : $T > CMI$. Au-delà de la guérison de l'infection, il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces pour prévenir la sélection de souches bactériennes résistantes, en particulier face aux β -lactamines celle des entérobactéries, ce mécanisme de résistance devenant un véritable enjeu de santé publique (21–23).

Les paramètres d'optimisation PK/PD utilisent normalement la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) du germe incriminé, cette CMI est en pratique difficile à obtenir avant d'initier une antibiothérapie. Le « cut off » épidémiologique ou ECOFF (Epidemiological Cut OFF) est une valeur seuil pour un couple antibiotique / bactérie donné. Elle permet chez un germe naturellement sensible de classer la bactérie incriminée en tant que « sauvage » ou « résistante à l'antibiotique ». (24) C'est une valeur régulièrement utilisée pour remplacer la CMI lorsque celle-ci n'est pas disponible, on parle de CMI critique épidémiologique (25).

Les conditions physiopathologiques des patients en réanimation sont d'importantes sources de variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle. Ces variabilités compliquent l'optimisation du traitement antibiotique notamment par modification du volume de distribution. Le syndrome de réponse inflammatoire généralisée, les dysfonctions aiguës d'organes, les remplissages vasculaires itératifs, l'hypoalbuminémie, les techniques de suppléance d'organe de type épuration extra-rénale ou encore les assistances circulatoires sont autant

d'exemples pouvant modifier la pharmacocinétique des antibiotiques. L'état clinique d'un patient changeant rapidement en soins critiques, ces modifications peuvent même évoluer quotidiennement chez un individu (26–32). Ces variations sont sources de sous- et de surdosages en antibiotique. Il a été mis en évidence que pour une même posologie d'antibiotique, on pouvait obtenir des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques qui étaient corrélées à une probabilité réduite de guérison clinique, et à l'inverse des surdosages corrélés à un risque accru de toxicité (33). Les posologies habituelles des antibiotiques dérivent classiquement d'études sur des cohortes de volontaires sains dont les caractéristiques pharmacocinétiques peuvent être très différentes des patients hospitalisés en réanimation. Il a été démontré dans de nombreuses études que la concentration cible d'antibiotique en réanimation était difficile à atteindre avec les posologies usuelles et qu'il était nécessaire de les prescrire à des posologies plus élevées (34–36).

La toxicité associée aux β -lactamines est connue pour être principalement digestive, mais ces molécules présentent également des toxicités neurologiques plus graves, à l'origine notamment d'une surmortalité (37). Elles auraient une action inhibitrice sur les récepteurs GABA-A et, pour la plupart, passeraient la barrière hémato-encéphalique. Elles induiraient une hyperexcitabilité neuronale, diminueraient le seuil épileptogène et dépolariseraient la membrane post-synaptique (38,39). Ces surdosages se manifesteraient par des hallucinations, une confusion, des myoclonies, une épilepsie, une encéphalopathie voire un coma. Il existerait une corrélation entre neurotoxicité et concentration plasmatique élevée en β -lactamine (40–43). Cette toxicité neurologique a été mise en évidence pour les différentes familles de β -lactamines (44,45). L'insuffisance rénale, l'âge avancé ou encore des antécédents de maladie neurologique seraient des facteurs de risque (44–47). Des cas de neurotoxicité ont également été rapportés chez des patients avec une fonction rénale normale (48). Des données suggèrent que 15% des patients sous céfépime auraient des signes de neurotoxicité. Mais devant l'aspect commun et fréquent de cette symptomatologie en réanimation, l'imputabilité y est difficile, et le retard de diagnostic probablement fréquent (49). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a par ailleurs émis une alerte en 2014 concernant ce risque de neurotoxicité, notamment pour les patients en insuffisance rénale.

En réanimation, la population de patients est particulière et est sujette à des infections sévères. Il a été démontré que pour optimiser la guérison clinique, l'objectif PK/PD à atteindre pour les β -lactamines, serait une concentration comprise entre 4 et 8 fois la CMI du germe incriminé durant toute la durée de l'antibiothérapie (33,50–52). Cette marge de sécurité est prévue pour obtenir une efficacité optimale et contrôler certains facteurs indépendants de l'état clinique du patient, tels que la variabilité de diffusion des antibiotiques dans les tissus cibles, l'imprécision de détermination de la CMI en laboratoire, la prévention de sélection de souches bactériennes résistantes et l'obtention rapide d'une vitesse de bactéricidie optimale (53–55). Or, pour maintenir un taux stable de β -lactamine au niveau du site d'infection et ainsi augmenter les chances d'obtenir l'objectif PK/PD souhaité de nombreuses études ont démontré l'intérêt d'une administration continue ou prolongée par pousse seringue électrique (56–61). De nombreuses méta-analyses ont également prouvé l'efficacité de cette modalité d'administration sur la guérison clinique (62–64). Ces études ont d'ailleurs permis d'établir des Recommandations de Pratiques Professionnelles publiées conjointement en 2018 par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) et par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) sur l'optimisation d'un traitement par β -lactamine en réanimation (52).

Lors d'une étude préliminaire observationnelle prospective multicentrique réalisée dans différents services de réanimation de Marseille sur une cohorte de 170 patients traités par perfusion continue de β -lactamine, il a été mis en évidence une variabilité inter- et intra-individuelle importante. L'objectif PK / PD qui était $fT > 4CMI$ 100% (concentration libre à l'état d'équilibre supérieure à 4 fois la CMI du germe incriminé pendant 100% du temps), n'était pas atteint chez plus d'un tiers des patients. Ces résultats sont cohérents avec une étude prospective récente publiée en 2019 (65) qui retrouvait un objectif PK/PD : 100% $fT > 4CMI$ atteint chez seulement 37% et 75% des patients dans les 48 premières heures pour la piperacilline et le méropénème respectivement. La non-atteinte de ces objectifs PK/PD, sûrement en lien avec la grande variabilité pharmacocinétique des patients en soins critiques, expose des patients déjà précaires et fragiles à des risques de neurotoxicité, d'échec thérapeutique et de sélection de souches résistantes.

Une des méthodes nous permettant d'optimiser les objectifs PK/PD en réanimation est le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP). Utilisé de manière non systématique sur des populations particulièrement à risque (EER, brûlés, insuffisants rénaux sévères...) il a montré son efficacité pour éviter les sur- et les sous-dosages (66–69). Mais son utilisation systématique dans la pratique clinique reste encore controversée (70). A ce jour et à notre connaissance, aucune étude prospective n'a évalué l'impact d'un STP systématique et protocolisé chez le patient de réanimation traité par β -lactamine en perfusion continue.

A l'ère de la médecine personnalisée, le STP accompagné d'une adaptation de dose optimisée à l'état clinique du patient semble être une initiative séduisante et un outil essentiel en réanimation. Permettant ainsi de limiter l'apparition d'une toxicité médicamenteuse, d'améliorer l'efficacité antibiotique ou encore de diminuer la sélection de souches bactériennes résistantes. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener cette étude, qui a pour objectif principal d'évaluer l'impact d'un STP protocolisé et systématique sur l'atteinte des concentrations cibles chez les patients en réanimation traités par l'une des cinq β -lactamines les plus fréquemment utilisées : céfotaxime, ceftazidime, céfépime, tazocilline, méropénème.

II. Matériel et méthodes

II.1. Design de l'étude

Cette étude prospective, multicentrique, comparative et interventionnelle, évalue l'impact d'un STP protocolisé et systématique au sein de services de réanimation. Elle est financée suite à l'appel d'offre AORC APMH 2016 et est enregistrée au sein du registre clinicaltrials.gov sous le numéro : NCT03339869. Cette étude a reçu l'accord favorable du comité de protection des personnes du sud-est. Elle a été réalisée au sein de deux services de réanimation (Réanimation polyvalente, hôpital de La Timone – Pr. Nicolas BRUDER ; Réanimation polyvalente et traumatologique, hôpital Nord – Pr. Marc LEONE) parmi lesquelles deux cohortes ont été constituées sans randomisation, incluant un total de 120 patients. Les deux cohortes (60 patients chacune) se répartissent en parallèle comme suit :

- Cohorte 1 : Suivi avec le STP en place dans le service (Pr. BRUDER) avec une mise à disposition des résultats et un conseil téléphonique d'adaptation de la posologie de l'antibiotique.
- Cohorte 2 : Suivi sans STP, dosages tels que réalisés au sein de la cohorte 1, résultats non communiqués aux cliniciens (Pr. LEONE)

Les antibiotiques étudiés sont 5 β -lactamines couramment utilisées en soins intensifs : méropénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime.

II.2. Patients

Les patients inclus dans cette étude sont recrutés dans deux services de réanimation de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (Réanimation polyvalente, hôpital de La Timone – Pr. Nicolas BRUDER ; Réanimation polyvalente et traumatologique, hôpital Nord – Pr. Marc LEONE).

Une information claire, loyale et appropriée a été donnée et le consentement éclairé du patient, ou de la personne de confiance si l'état de conscience ne le permettait pas, a été obtenu après un délai de réflexion de 48H.

Cette étude interventionnelle est non-randomisée et implique des dosages plasmatiques avec au décours, une adaptation ou non, des posologies d'antibiotique.

Pour être inclus les patients devaient respecter des critères stricts d'inclusion, et de non-inclusion.

Critère d'inclusion :

- Age $\geq$ 18 ans
- Durée prévisionnelle d'hospitalisation en réanimation > 7 jours.
- Traité par méropénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime par perfusion continue.

Critère de non-inclusion :

- Patient mineur
- Consentement non obtenu
- Non affilié au régime de sécurité sociale
- Femme enceinte
- Allergie à l'une des β -lactamines

II.3. Collecte de données et résultats

Le recueil informatisé des données a été réalisé prospectivement par les internes et les praticiens des différents services à l'aide du logiciel de gestion de données FileMakerPro12 développé par le service de réanimation de La Timone. Cette base de données est sécurisée, accessible uniquement par les praticiens des services concernés via le réseau intranet de l'AP-HM et sécurisée par identifiant et mot de passe. Toute modification de cette base de données est tracée informatiquement.

Les données démographiques ont été recueillies à l'introduction de l'antibiothérapie. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à l'introduction de l'antibiothérapie puis à 24H (J1), à quatre jours (J4) et à sept jours (J7). Elles ont été anonymisées avec attribution d'un numéro d'observation à l'inclusion par ordre d'entrée dans l'étude. Les données biologiques recueillies sont : hémoglobine, leucocytes sanguins, plaquettes, ionogramme sanguin et

urinaire, créatinémie, créatinurie, bilirubine, transaminase, albuminémie, hématocrite, protéine C réactive, procalcitonine. Les données cliniques regroupent : les défaillances d'organe via les scores SOFA et IGSII, la clairance de la créatinine mesurée indexée (Creatinine urinaire (mg/dl) * volume urinaire (ml) * 1.73 / Créatinines sanguines (mg/dl) * minutes * Surface corporelle), l'existence ou non d'une épuration extra-rénale (EER) ou d'une assistance circulatoire (ECMO/ECLS), la durée sous ventilation mécanique, l'apparition d'un délirium, l'existence d'une réponse microbiologique à J4 et l'état de la réponse clinique à J7 selon les critères de De Waele et al (72). Les données démographiques comprennent : age, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle, surface corporelle. En outre, sont également recueillis la date d'admission, le siège de l'infection, les bactéries incriminées, la mortalité à J28 et la durée du séjour en réanimation.

II.4. Modalité d'administration des beta-lactamines

Les prescriptions sont effectuées selon les pratiques habituelles de chaque service. L'antibiotique choisi était à la discrétion du praticien au vu de la situation clinique et de l'infection suspectée. La β -lactamine était administrée en perfusion continue par pousse-seringue électrique après une dose de charge initiale sur 30min. Cette administration est cadrée selon un protocole commun aux deux services de réanimation :

- Céfépime : dose de charge de 2 grammes puis 6 grammes par jour
- Ceftazidime : dose de charge de 2 grammes puis 6 grammes par jour
- Céfotaxime : dose de charge de 2 grammes puis 6 grammes par jour
- Méropénème : dose de charge de 2 grammes puis 4 grammes par jour
- Tazocilline : dose de charge de 4 grammes puis 16 grammes par jour

La posologie était adaptée à la fonction rénale du patient et à la présence ou non d'une EER (Tableau S1). Selon les résultats bactériologiques, l'antibiothérapie pouvait être adaptée. L'administration des antibiotiques et la

préparation des seringues se sont faites selon les modalités déjà en place dans les services de réanimation, établis à partir d'une revue de la littérature (73) et d'une base de données européenne spécialisée sur la stabilité médicamenteuse (74).

II.5. Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Les déterminations des concentrations plasmatiques en β -lactamine ont été effectués à J1, J4 et J7 dans les 2 cohortes de patient. Les prélèvements sont réalisés au lit du patient sur un point de ponction différent du site d'injection de l'antibiothérapie. Ils sont ensuite analysés au laboratoire de pharmacologie clinique du Pr. BLIN. Les résultats sont rendus dans les 24H suivant le dosage. La concentration déterminée par le laboratoire de pharmacologie est communiquée aux cliniciens par téléphone et est consultable sur le logiciel « Visual Patient ». Une adaptation des posologies est ensuite réalisée en fonction de la concentration. De manière générale lorsqu'une concentration est infra-thérapeutique, la posologie est augmentée de 30%. Lorsqu'une concentration est toxique, la posologie est diminuée de 30%. Des adaptations plus précises sont également réalisées en fonction de l'appréciation du clinicien et du pharmacien. Les dosages de la cohorte 2 (Pr. LEONE) ont été analysés à posteriori et aucune adaptation pharmacologique n'y a été réalisée.

Les tubes héparinés ont été transportés dans les 5 heures suivant le prélèvement du patient au laboratoire d'analyse, centrifugés pendant 10min à 3,000 g et 4°C, une solution d'acide 4-morpholinoéthanosulfonique (MES) était ajoutée en cas de dosage de méropénème. Une précipitation des protéines a été réalisée sur les prélèvements à l'aide d'acétonitrile puis s'en est suivie une extraction liquide-liquide par dichlorométhane. L'étalon choisi en interne comme standard pour les différentes β -lactamines était le MIAA (5-Acide méthoxyindole-3-acétique). Les concentrations en antibiotiques étaient évaluées par la chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à la détection ultra-violet (CLHP Dionex Ultimate 3000) (75). Pour tous les antibiotiques, la limite de quantification était de 0,5 $\mu\text{g/mL}$. La limite supérieure de linéarité validée était : 50 $\mu\text{g/mL}$ pour le méropénème et 100 $\mu\text{g/mL}$ pour les autres β -lactamines. Si les

concentrations observées étaient supérieures, l'échantillon était dilué avant d'être de nouveau analysé. Le protocole est adapté de la méthode de Verdier et al, (76) et en accord avec les recommandations de l'EMA (77).

II.6. Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal de l'étude était défini comme le pourcentage de patients pour lesquels les concentrations cibles d'antibiotiques sont atteintes : concentrations efficaces ($100\%fT > 4_{CMI}$) atteintes et au-dessous du seuil potentiellement toxique.

Les bornes basses et hautes pour chaque antibiotique ont été établies avec la méthodologie suivante :

La borne basse, a été définie pour obtenir une efficacité bactéricide optimale. Pour obtenir cette efficacité, il a été déterminé sur ces populations de réanimation que l'objectif PK/PD était $100\%fT > 4_{CMI}$ (Concentration libre à l'état d'équilibre supérieure à 4 fois la CMI du germe incriminé pendant 100% du temps). Dans le cadre d'un traitement empirique sans antibiogramme, nous avons choisi l'ECOFF (Epidemiological Cut OFF) comme substitution à la CMI mesurée du germe en cause. L'ECOFF a été défini par le Comité Européen sur les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (EUCAST) pour un couple bactérie/antibiotique donné. Cette valeur seuil représente la CMI la plus élevée chez une espèce n'exprimant pas de résistance phénotypique (bactérie sensible) (24). Sans documentation bactérienne, l'ECOFF choisi était le plus élevé parmi les bactéries habituellement responsables de l'infection traitée.

La borne haute, a été établie en fonction des seuils de concentrations toxiques pour chaque β -lactamine grâce à leurs études pivots respectives et aux cas de neurotoxicités reportés (40,78,79). L'ECOFF (permettant de fixer le seuil d'efficacité) et les concentrations toxiques sont détaillés dans le tableau S1.

II.7. Critères d'évaluation secondaire

Nous avons également évalué l'efficacité du STP sur des marqueurs cliniques et microbiologiques. Pour ce faire nous avons défini des critères d'évaluation secondaire. Parmi eux se trouvent des critères d'évaluation d'efficacité :

- Le succès clinique évalué par les équipes de réanimation en fin de traitement ou à J14 selon De Waele et al (72).
- Le succès clinique composite incluant des paramètres clinico-biologiques.
- Le succès bactériologique.
- La mortalité à J14.
- La mortalité à J28.
- La durée de séjour en réanimation.
- La durée sous ventilation mécanique.
- L'évolution du score SOFA.

Nous avons également défini des critères d'évaluation de toxicité : le nombre d'épisodes de neurotoxicité, la concentration en bêta-lactamines au moment des effets indésirables, la survenue de modifications pathologiques sur l'EEG. Outre l'EEG réalisé de manière systématique à J4, un EEG était également réalisé en cas de concentration supérieure aux seuils de toxicité

II.8. Calcul de la taille de l'échantillon

Nous avons supposé qu'avec la mise en place du STP les proportions de concentration d'antibiotique dans les cibles attendues seraient de 50% à J1, 70% à J4 et 80% à J7. Avec un risque alpha de 5%, une puissance attendue de 80% en situation bilatérale, une matrice de corrélation entre les données répétées du type autorégressif d'ordre 1 et un taux de sortie d'étude de 30% entre J1 et J4 et 50% entre J1 et J7. Le nombre de patient nécessaire pour mener à bien cette étude a été estimé à 60 patients par cohorte (120 patients au total) pour mettre en évidence une différence significative. Cette estimation a été réalisée à l'aide de la méthode proposée par Jung S-H et al, (71).

II.9. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées selon le principe en intention de traiter, comprenant tous les patients inclus, et sur la population dite per-protocole qui exclut les patients présentant des déviations majeures au protocole STP (posologie non adaptée malgré une concentration infra-thérapeutique ou toxique).

Les caractéristiques des patients et les critères de jugement ont été décrits par cohorte (sans et avec STP), par l'effectif et le pourcentage pour les variables qualitatives et la médiane et les quartiles 1 et 3 pour les variables quantitatives. Les 2 cohortes ont été comparées (comparaison de 2 groupes indépendants) à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives et du test du chi-deux pour les variables qualitatives, ou respectivement si les conditions d'applications de ces tests n'étaient pas respectées par le test de Mann-Whitney et le test exact de Fisher.

L'analyse principale était la comparaison du pourcentage de patients ayant atteint une concentration dans les cibles entre les cohortes avec et sans STP. Les comparaisons ont été réalisées à chaque temps de suivi J1, J4 et J7 à l'aide d'un test du chi-deux (ou test exact de Fisher selon les effectifs). Les critères secondaires, succès clinique et bactériologique et neurotoxicité et effets secondaires ont été comparés selon les tests décrits ci-dessus.

Une analyse secondaire a été réalisée afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'atteinte ou non de la concentration cible à J4. Cinq facteurs potentiels ont été analysés dans un premier temps en univarié par comparaison entre les 2 groupes (concentration cible atteinte ou non atteinte), puis testés dans un modèle multivarié (régression logistique). Le modèle complet est présenté avec les odd ratio et leurs intervalles de confiance à 95%.

L'évolution de l'atteinte des concentrations cibles entre J1 et J4 puis entre J4 et J7 a été décrite et les différences de répartitions entre 2 temps de suivi ont été testées par le test de McNemar. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JMP pro 14.3 (SAS software).

III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population

Sur la période de décembre 2018 à décembre 2020, 120 patients ont été inclus (Figure 1) :

- 104 patients étaient toujours hospitalisés en réanimation à J7 de l'instauration du traitement antibiotique.
- 47 patients ont gardé l'antibiotique prescrit initialement jusqu'à J7.
- 109 patients ont eu un dosage de l'antibiotique prescrit initialement à J1.
- 70 patients ont eu un dosage de l'antibiotique prescrit initialement à J4.
- 29 patients ont eu un dosage de l'antibiotique prescrit initialement à J7.
- 15 patients dans la cohorte avec STP n'ont pas eu d'adaptation de posologie d'antibiotique suite à des concentrations infra-thérapeutiques ou toxique et ont donc présenté une déviation au protocole.

Au total, 208 données de concentration ont pu être exploitées dans cette étude.

Entre J1 et J7,

- Dans la cohorte avec STP : 5 patients sont sortis d'étude (4 sorties prématurées de réanimation et 1 décès),
- Dans la cohorte sans STP : 11 patients sont sortis d'étude (8 sorties prématurées de réanimation et 3 décès).

Le diagramme de flux par cohorte, représentant les dosages effectivement réalisés en fonction de l'antibiothérapie initiale toujours en place à J4 et J7 est représenté sur la Figure 2. Dans la cohorte avec STP : 45 dosages ont été réalisés à J4 et 21 dosages ont été réalisés à J7. Dans la cohorte sans STP : 25 dosages ont été réalisés à J4 et 8 dosages ont été réalisés à J7. Ceci constitue un taux de sortie d'étude de 42% entre J1 et J4 (25% pour la cohorte avec STP vs 58% pour la cohorte sans STP) et de 76% entre J1 et J7 (65% pour la cohorte avec STP vs 87% pour la cohorte sans STP).

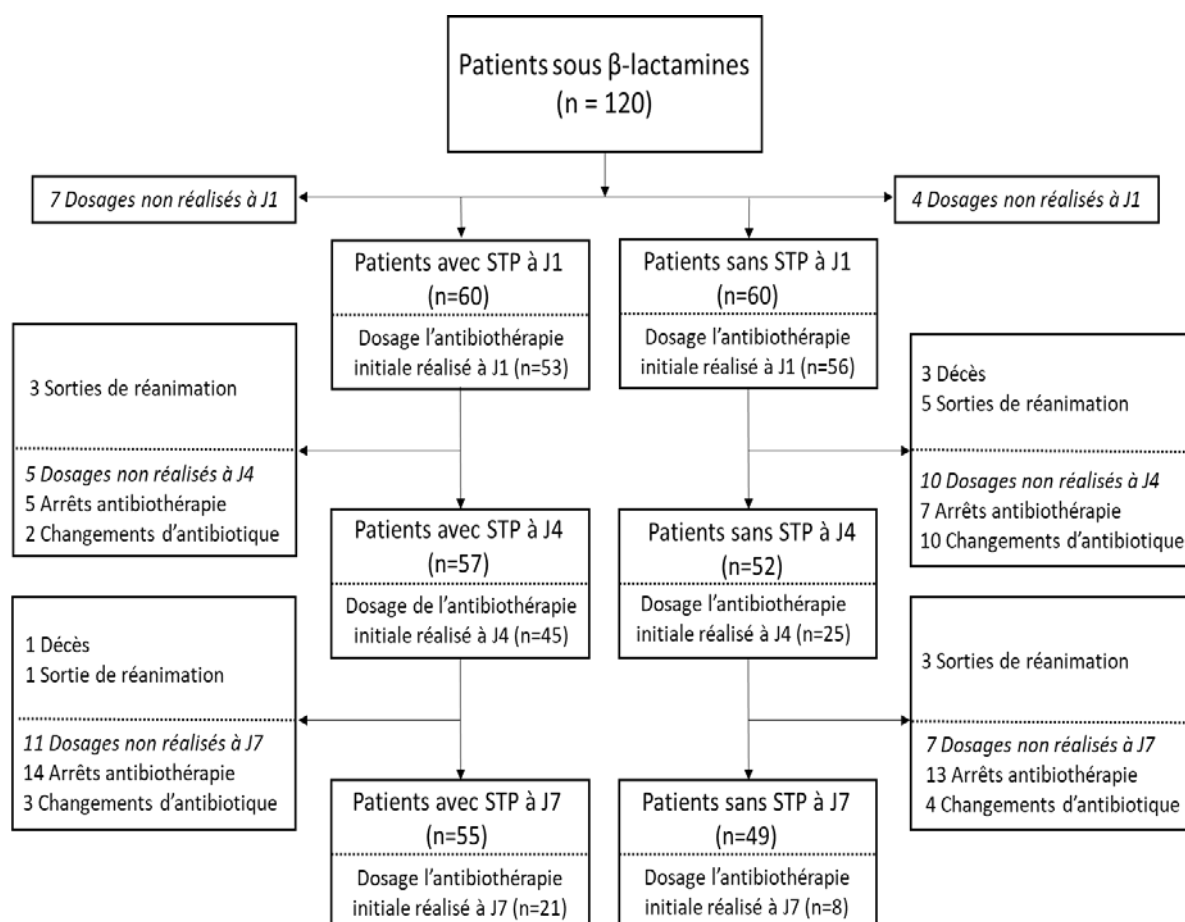


Figure 1. Diagramme de flux.

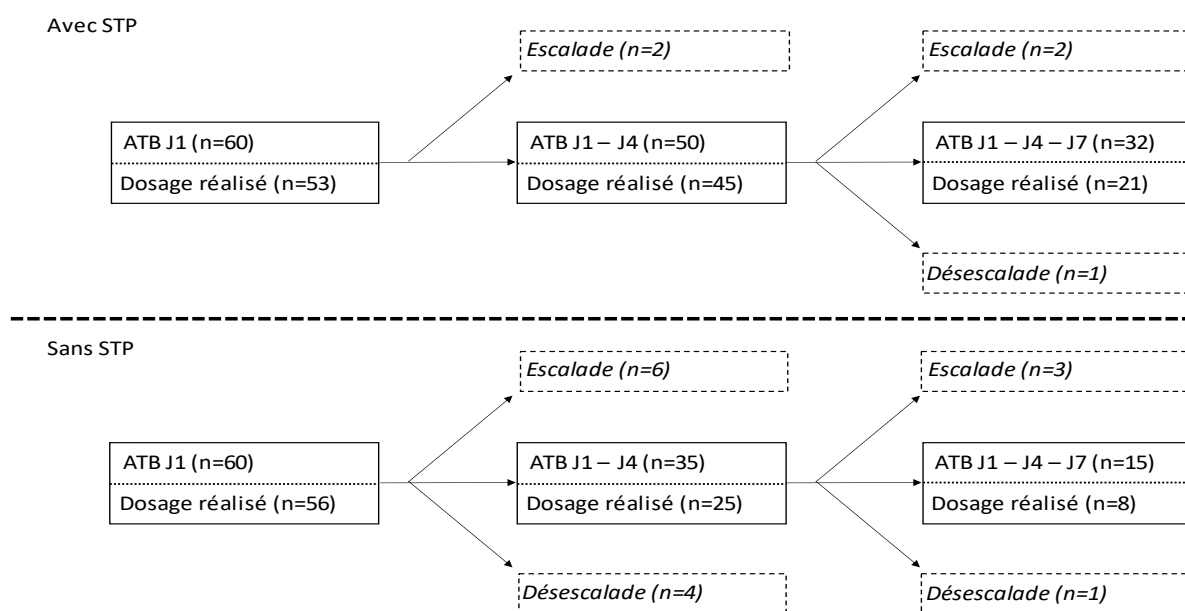


Figure 2. Evolution de l'antibiothérapie prescrite initialement à J1, J4 et J7.

La répartition des antibiotiques choisis initialement et maintenus jusqu'à J7 varie en fonction des cohortes (Figure 3). La Tazocilline représente 62% des antibiotiques prescrits initialement dans la cohorte sans STP et 22% des antibiotiques prescrits initialement dans la cohorte avec STP, à J7 elle représente respectivement 80% vs 16% des antibiotiques. Le Céfotaxime représente 28% des antibiotiques prescrits initialement dans la cohorte sans STP et 42% des antibiotiques prescrits initialement dans la cohorte avec STP, à J7 elle représente respectivement 13% vs 50% des antibiotiques.

Le dosage des antibiotiques choisis initialement et maintenus jusqu'à J7 en fonction des cohortes est représenté en annexe (Figure S1).

Dans la cohorte avec STP, les dosages majoritaires sont ceux du céfotaxime avec 21 dosages à J1, 21 à J4 et 11 à J7. Suivi par la tazocilline avec 12 dosages à J1, 7 à J4 et 3 à J7. Inversement, dans la cohorte sans STP, les dosages majoritaires sont ceux de la tazocilline avec 34 dosages à J1, 18 à J4 et 6 à J7. Suivi par la céfotaxime avec 16 dosages à J1, 6 à J4 et 1 à J7.

L'analyse des dosages disponibles dans notre base de données finale nous montre une différence concernant la répartition en antibiotique entre les deux cohortes, et à fortiori concernant les dosages disponibles pour nos analyses.

Ces résultats se confortent à J7 où 75% (n=6) des dosages disponibles de la cohorte sans STP correspondent à la tazocilline.

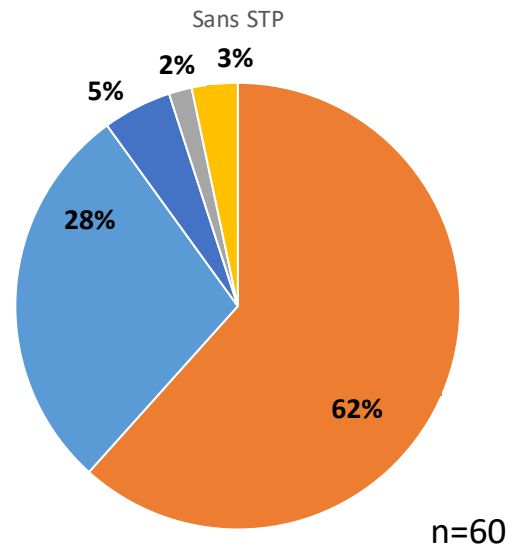
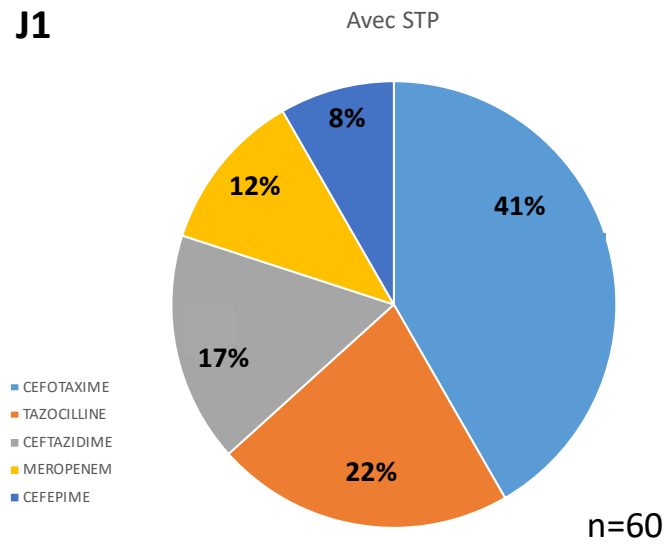
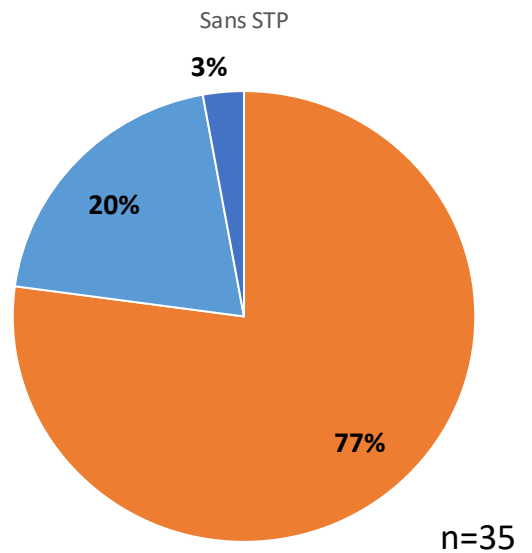
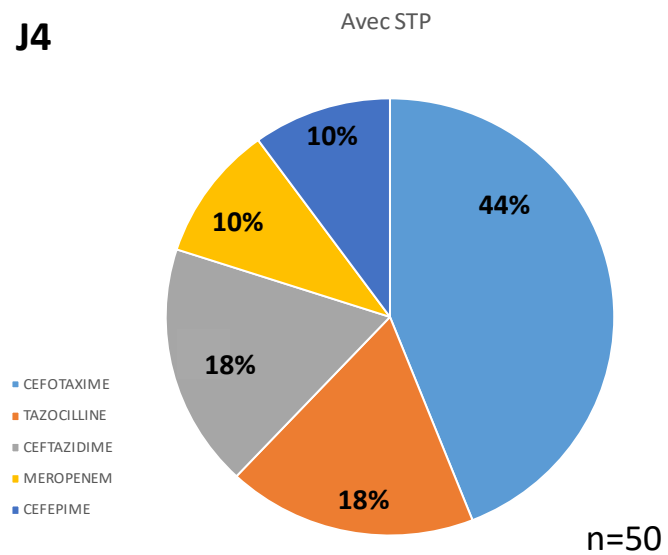
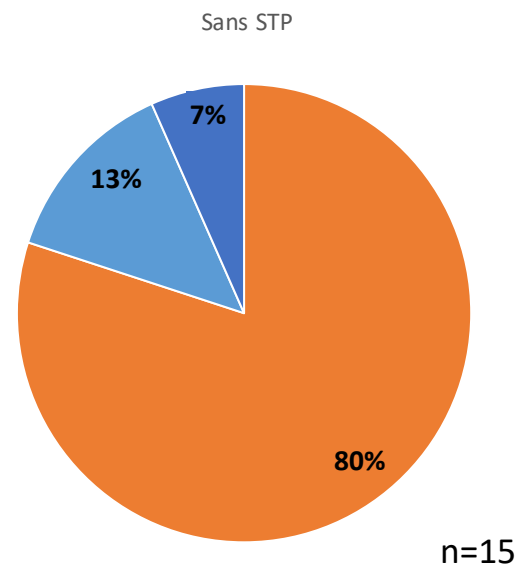
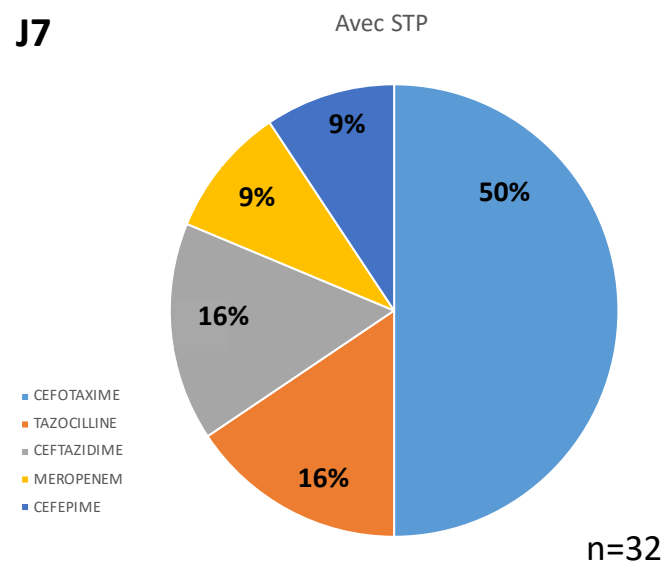
J1**J4****J7**

Figure 3. Répartition des antibiotiques prescrit initialement et maintenu à J4 et J7 au sein des cohortes avec et sans STP.

Concernant les déviations au protocole :

- Dans la cohorte avec STP, 3 patients n'ont jamais eu aucun dosage malgré l'initiation d'un traitement par β -lactamine et l'inclusion dans l'étude.
- Des posologies d'antibiotiques n'ont pas été adaptées malgré des concentrations plasmatiques en dehors des objectifs :
 - o 7 patients n'ont jamais eu d'adaptation.
 - o 1 patient n'a pas eu d'adaptation entre J1 et J4.
 - o 4 patients n'ont pas eu d'adaptation entre J4 et J7.

Au total 25% des effectifs (n=15) de la cohorte avec STP n'ont pas eu de suivi thérapeutique pharmacologique. En se focalisant sur les dosages réalisés, 21% des effectifs n'ont pas eu d'adaptation en antibiotique (18% entre J1 et J4, 29% entre J4 et J7) malgré une concentration plasmatique en dehors des objectifs.

- Il n'y a eu aucune déviation au sein de la cohorte sans STP.

Les critères d'évaluation principaux ont tout d'abord été analysés en intention de traiter (ITT), et ensuite en per protocole (PP) avec exclusion des déviations suscitées. Devant l'absence de significativité du STP en tant que facteur prédictif de l'atteinte des concentrations cibles lors de l'analyse multivariée sur la cohorte en intention de traiter, c'est la cohorte en per protocole qui a été retenue pour l'analyse des critères secondaires.

Les caractéristiques des populations sont résumées dans le tableau 1. Les caractéristiques démographiques entre les deux populations étaient globalement similaires. La population sans STP était initialement significativement plus grave selon le score de gravité à l'admission en réanimation SAPS2 : 47,5 vs 35 ($p = 0,0004$). La durée médiane d'antibiothérapie était de 7 jours pour la cohorte avec STP et de 4 jours pour la cohorte sans STP. La cohorte sans STP présentait plus de patients avec une insuffisance rénale, 39% des dosages de créatinine à l'admission était supérieur à 90 $\mu\text{mol/L}$ contre 19% des dosages dans la cohorte avec STP ($p=0,022$). La cohorte avec STP inclut 4 patients COVID-19 positifs, celle

sans STP n'en possède aucun. Les patients de la cohorte avec STP étaient plus souvent porteurs d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) avec 21,7% des patients contre 5% des patients de la cohorte sans STP ($p=0,014$). L'initiation d'un traitement antibiotique sans documentation bactérienne était significativement plus fréquente dans la cohorte sans STP 80% vs 58,3% ($p=0,017$). Cette différence significative de documentation bactériologique entre les deux cohortes disparaît par la suite à J4 et à J7. Les taux de procalcitonine (PCT) à l'initiation de l'antibiothérapie étaient significativement plus élevés dans la cohorte sans STP, 44% des taux de procalcitonine étaient inférieurs à 0,25 mg/L dans la cohorte avec STP contre 14% dans la cohorte sans STP ($p=0,0013$).

Dans la cohorte sans STP, 6% des traitements antibiotiques ont été adaptés en aveugle à la fonction rénale à J4. Dans la cohorte avec STP, des adaptations d'antibiotiques ont été réalisées chez 39% des patients à J4 et chez 24% des patients à J7.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des populations avec et sans STP.

Caractéristiques démographiques (n = 120)	Avec STP (n= 60)	Sans STP (n= 60)
Age (année)	58 [49-66]	61,5 [52-68,75]
Sexe masculin - n (%)	36 (60%)	46 (77%)
Taille (cm)	170 [160-176]	175 [170-180]
Poids (Kg)	75 [65,5-83,75]	80 [70-85]
IMC (Kg/cm ²)	26,3 [23,4-28,7]	24,9 [23-29,1]
Surface corporelle (m ²)	1,92 [1,8-2]	1,95 [1,8-2]
Durée du traitement par antibiotique (jours)	7 [4,25-7]	4 [2-7]
Patient COVID19 positif – n (%)	4 (6,7%)	0 (0%)
Score SAPS2 durant les premières 24H	35 [22,5-47,5]*	47,5 [32-57,5]*
Patient avec DVE durant le séjour – n (%)	13 (21,7%)*	3 (5%)*
Patient sous ECLS durant le séjour – n (%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Patient sous EER durant le séjour – n (%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)
Créatinémie à l'admission – n (%)		
< 40 µmol/l	15 (25%)	8 (14%)
40 – 90 µmol/l	33 (56%)	26 (46%)
> 90 µmol/l	11 (19%)*	22 (39%)*
Motif d'admission		
Médical	47 (78%)	39 (65%)
Chirurgie programmée	3 (5%)	6 (10%)
Chirurgie urgente	10 (17%)	15 (25%)
PCT à l'initiation – n (%)	n= 43	n= 56
< 0,25 mg/L	19 (44%)**	8 (14%)**
0,25 – 0,5 mg/L	2 (5%)	9 (16%)
0,5 – 1 mg/L	6 (14%)	10 (18%)
>= 1 mg/L	16 (37%)	29 (52%)
Antibiotiques initiés à J0 – n (%)		
Céfotaxime	25 (41,7%)	17 (28,3%)
Tazocilline	13 (21,7%)*	37 (61,7%)*
Ceftazidime	10 (16,7%)*	1 (1,7%)*
Céfépime	5 (8,3%)	3 (5%)
Méropénème	7 (11,7%)	2 (3,3%)
Infection à J0 – n (%)		
Documentée	25 (41,7%)*	12 (20%)*
Non documentée	35 (58,3%)*	48 (80%)*
Nombre de germe en cause – n (%)		
1	32 (53,3%)	42 (70%)
≥ 2	28 (46,7%)	18 (30%)
Germe en cause (n = 139) – n (%)		
Escherichia Coli	10 (13%)	13 (21%)
Staphylococcus Aureus	11 (18%)	12 (15%)
Pseudomonas Aeruginosa	8 (10%)	6 (10%)
Klebsielle Pneumoniae	9 (12%)	3 (5%)
Haemophilus influenzae	5 (6,4%)	3 (4,9%)
Autres	35 (45%)	24 (39%)

*p<0,05, **p<0,005, Médiane[Quartile1-Quartile3]

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique, IMC : Index de Masse Corporelle, EER : Epuration Extra-rénale, ECLS : Extra-Corporeal Life Support, DVE : Dérivation Ventriculaire Externe, SOFA : Sepsis-relater Organ Failure Assessment, SAPS2 : Simplified Acute Physiology Score

III.2. Critère d'évaluation principal

III.2.1 *Atteinte des concentrations cibles en analyse univariée.*

Les analyses ont été réalisées à la fois sur la population avec STP en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP).

Au vu des importantes différences de répartition d'antibiotique entre les deux services, il est impossible d'effectuer des analyses statistiques spécifiques et individualisées sur chaque β -lactamine. L'analyse en intention de traiter (figure 4) retrouve une différence non significative à J4 : 62% des patients avec STP atteignent une concentration cible contre 48% des patients dans la cohorte sans STP. Cette différence est retrouvée cette fois de manière significative à J7 avec une concentration cible atteinte chez 67% des patients dans la cohorte avec STP contre 25% dans la cohorte sans STP ($p= 0,044$). (Tableau S4-5).

L'analyse en per protocole montre quant à elle une différence significative entre les deux groupes dès J4 : 78% des patients avec STP atteignent une concentration cible contre 48% des patients sans STP ($p= 0,016$) (figure 5). Cette différence est retrouvée de manière plus significative lors de l'analyse en per protocole à J7 : 87% des patients atteignent une concentration cible contre 25% des patients dans la cohorte sans STP ($p= 0,003$). La proportion de concentrations infra-thérapeutiques tend également à être plus faible au sein de cette cohorte à J4, la différence devient significative à J7 où elle représente 13% dans le groupe avec STP contre 62,5% dans le groupe sans STP ($p=0,015$) (Tableau S4-5). Le récapitulatif des concentrations à J1 est détaillé en annexe dans le tableau S3.

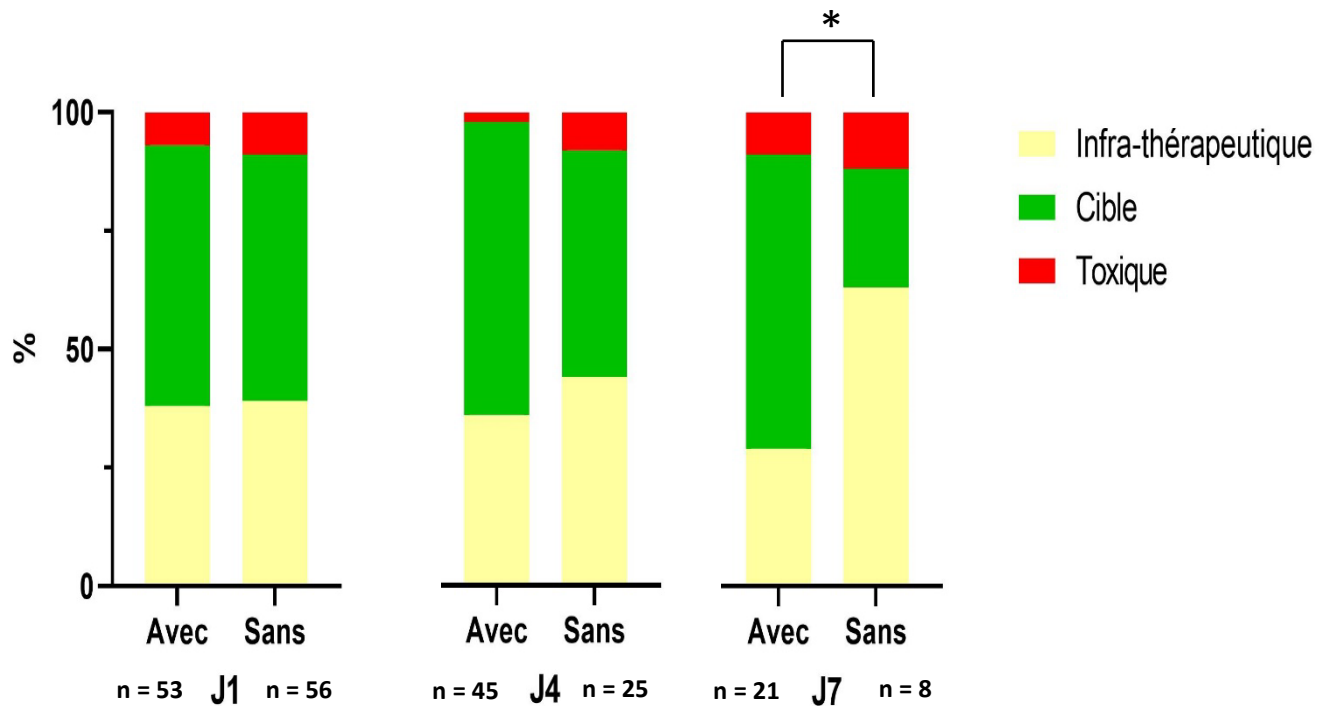


Figure 4. Représentation graphique des proportions de population atteignant une concentration cible en analyse univariée entre le groupe en intention de traiter (avec déviation au protocole) et le groupe sans STP. * $p < 0,05$ ** $p < 0,005$

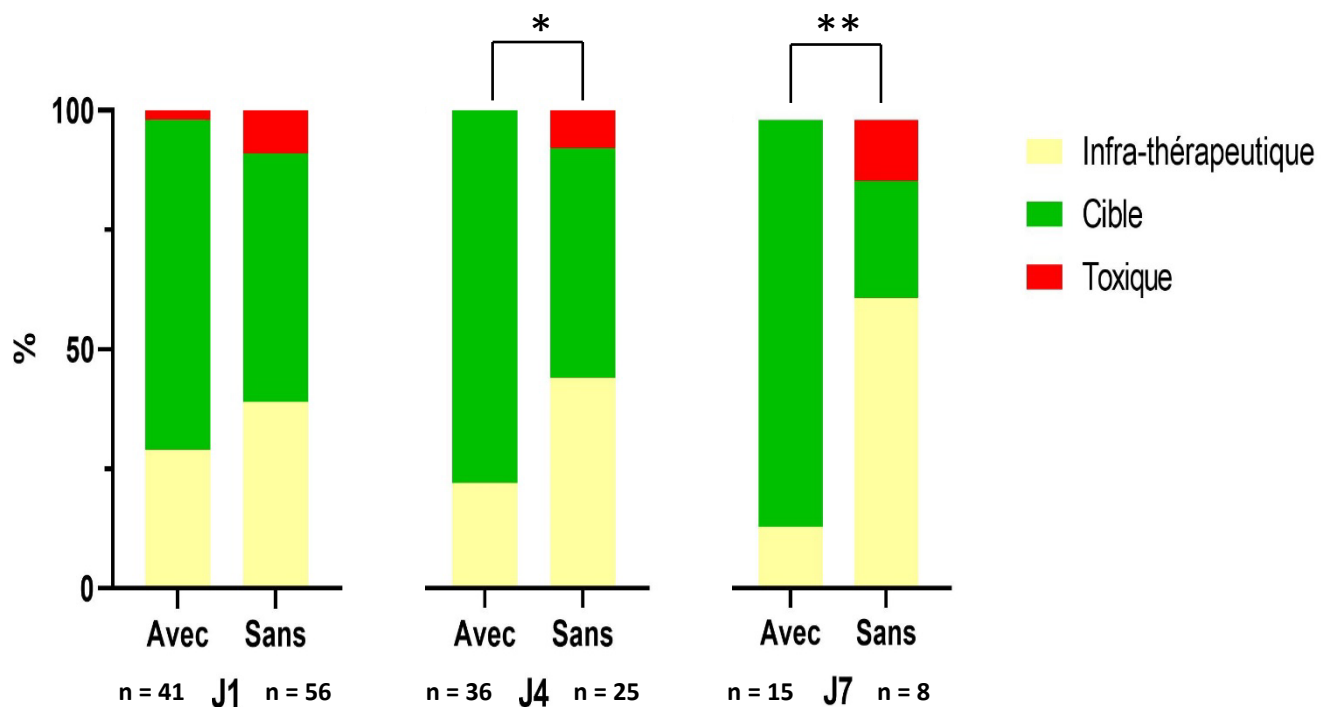


Figure 5. Représentation graphique des proportions de population atteignant une concentration cible en analyse univariée entre le groupe en per protocole (sans déviation au protocole) et le groupe sans STP. * $p < 0,05$ ** $p < 0,005$

III.2.2 Facteurs prédictifs de non-atteinte des concentrations cibles

L'analyse multivariée par régression logistique a été réalisée sur les deux populations : en intention de traiter (n=120) et en Per Protocole (n=105). Les valeurs des OR (odd ratio) et de leur intervalle de confiance (IC) 95% figurent dans le tableau 4.

L'analyse multivariée a été réalisée en sélectionnant manuellement les variables explicatives, comme étant celles pouvant avoir une répercussion directe sur la non-atteinte des concentrations cibles en antibiotique.

Ces variables sont :

- La présence d'un suivi thérapeutique pharmacologique.
- La non documentation de l'infection, l'ECOFF choisi étant alors le plus élevé parmi les bactéries habituellement responsables de l'infection.
- La présence d'une antibiothérapie par Tazocilline, cette molécule étant beaucoup plus prescrite au sein de la cohorte sans STP.
- Le score de gravité à l'admission SAPS2, significativement plus élevé sur la cohorte sans STP.
- Une clairance de la créatinine mesurée normale (30-130 ml/min).

Tableau 2. Analyse multivariée ayant pour variable à prédire la non-atteinte des concentrations cibles à J4 sur les populations en intention de traite (ITT) et en per protocole (PP). OR [IC95%]

Concentration cible non atteinte à J4	ITT	PP
Avec STP	0,64 [0,14-2,9] – p 0,56	0,11 [0,014-0,84] – p 0,033
Non documentée	1,22 [0,32-4,68] – p 0,77	1,04 [0,19-5,7] – p 0,97
Tazocilline	3,2 [0,67-15,5] – p 0,14	4,6 [0,65-32] – p 0,13
SAPS 2	0,99 [0,95-1,03] – p 0,56	0,94 [0,89-1] – p 0,057
Clairance créatinine : 30-130 ml/min	1,06 [0,32-3,5] – p 0,92	1,76 [0,37-8,3] – p 0,48

Selon notre modèle de régression logistique, la présence ou non d'un suivi thérapeutique pharmacologique est le seul facteur prédictif de non-atteinte des concentrations cibles, OR ajusté = 0,11 [0,014-0,84] | p = 0,033. Ce résultat est retrouvé au sein de la cohorte en per protocole, cohorte au plus proche d'un suivi thérapeutique pharmacologique effectif avec adaptation des posologies réalisée de façon optimale. Tous les autres facteurs de notre modèle ne sont pas retrouvés comme étant des facteurs prédictifs de non-atteinte des concentrations cibles.

Selon notre hypothèse, la présence d'un suivi thérapeutique pharmacologique serait un facteur protecteur de non-atteinte des concentrations cibles. La réduction relative des odds équivaut à 89%. L'utilisation d'un STP de façon optimale réduirait le risque de non-atteinte des concentrations cibles à J4 de 89%.

III.3. Critères d'évaluation secondaires

III.3.1 Succès clinique et bactériologique

Les résultats des analyses concernant les critères d'évaluation d'efficacité sont résumés au sein du Tableau 3.

Etant au plus proche d'un suivi thérapeutique pharmacologique effectif, la population analysée pour évaluer les critères secondaires est celle en per-

protocole. Des analyses sur la population en intention de traiter ont également été effectuées mais n'ont pas retrouvé de différence significative.

Concernant les succès cliniques, cliniques composites et bactériologiques il n'existe pas de différence significative entre la cohorte avec STP et sans STP, on retrouve des taux respectivement à :

- 76% vs 68% ($p=0,42$), pour le succès clinique ;
- 87% vs 85% ($p=0,8$), pour le succès clinique composite ;
- 86% vs 75% ($p=0,17$), pour le succès bactériologique.

Il n'existe également pas de différence significative sur la survie des patients avec :

- à J14, 86.7% de patient vivant avec et sans STP
- à J28, 80% de patient vivant avec STP vs 78% sans STP ($p=0,83$)

La durée de séjour était plus longue sur la cohorte avec STP sans pour autant être significativement différente, médiane du séjour 30 jours avec STP vs 17 jours sans STP ($p=0,23$).

Le taux de procalcitonine était initialement moins élevé sur la cohorte avec STP avec une médiane à 0,55 mg/L [0,17-2,2] vs 1,25 mg/L [0,39-13,5] sans STP, ($p=0,046$), différence toujours significative à J4 : 0,2 mg/L [0,13-0,61] vs 0,82 mg/L [0,21-3,5] ($p=0,047$) et non significative à J7 : 0,14 mg/L [0,09-0,73] vs 0,51 mg/L [0,22-2,7].

Il n'existe pas de différence significative entre le nombre de patients sous ventilation mécanique sur la cohorte avec STP et sans STP avec respectivement : à J1 69% vs 70% ($p=0,9$), à J4 64% vs 56,7% ($p=0,47$), à J7 52,3% vs 40,7% ($p=0,24$), à J14 27% vs 23% ($p=0,67$) de patients ventilés.

Concernant le score SOFA, il n'y a pas de différence significative entre les deux cohortes. Il semblerait qu'à J7, plus de patients au sein de la cohorte sans STP auraient une augmentation du score de SOFA supérieur ou égal à deux : 15% vs 9%, mais sans significativité statistique ($p=0,42$). A cette même date, le score SOFA était supérieur à 2 chez 81% des patients de la cohorte avec STP vs

91% de la cohorte sans STP ($p=0,18$). La médiane du score SOFA à J7 était de 3,5 avec STP et de 4 sans STP ($p=0,11$).

Au total, aucun des critères évaluant l'efficacité n'est significatif ni sur l'analyse de la cohorte en per protocole, ni sur celle de la cohorte en intention de traiter.

Tableau 3. Analyse univariée des critères d'évaluation secondaires entre la cohorte en per protocole et sans STP.

Caractéristiques cliniques (n = 105)	Avec STP (n = 45)	Sans STP (n = 60)
Succès clinique – n (%)	34 (76%)	41 (68%)
Succès clinique composite – n (%)	39 (87%)	51 (85%)
Succès bactériologique – n (%)	37 (86%)	45 (75%)
Patient vivant à J14 – n (%)	39 (86,7%)	52 (86,7%)
Patient vivant à J28 – n (%)	36 (80%)	47 (78%)
Durée du séjour en réanimation (jours)	30 [16-61]	17 [8-31]
Patient sédaté – n (%)		
à J0	20 (44%)	32 (53,3%)
à J1	14 (31,1%)	28 (46,7%)
à J4	15 (33,3%)	17 (28,3%)
à J7	8 (17,8%)	9 (15%)
Température > 38,3 C° – n (%)		
J1	16 (36%)	26 (43,3%)
J4	7 (16%)*	20 (36,4%)*
J7	7 (16,3%)	11 (22%)
Procalcitonine (mg/L)		
J1	0,55 [0,17-2,2]*	1,25 [0,39-13,5]*
J4	0,2 [0,13-0,61]*	0,82 [0,21-3,5]*
J7	0,14 [0,09-0,73]	0,51 [0,22-2,7]
Leucocytes <11G/L ou diminution >25% – n		
J1	14 (31%)	16 (26,7%)
J4	12 (27%)	15 (25%)
J7	9 (20%)	10 (16,7%)
Patient sous ventilation mécanique – n (%)		
à J1	31 (69%)	42 (70%)
à J4	28 (64%)	34 (56,7%)
à J7	22 (52,3%)	24 (40,7%)
à J14	10 (27%)	12 (23%)
Score SOFA ≥ 2 – n (%)		
J0	44 (98%)	57 (95%)
J1	43 (96%)	57 (95%)
J4	43 (98%)	54 (92%)
J7	34 (81%)	48 (91%)
Augmentation ≥ 2 du Score SOFA – n (%)		
J1	7 (16%)	11 (18%)
J4	4 (9%)	5 (8%)
J7	4 (9%)	8 (15%)
Diminution ≥ 2 du Score SOFA – n (%)		
J1	11 (24%)	24 (40%)
J4	17 (39%)	33 (56%)
J7	22 (52%)	31 (58%)

*p<0,05, Médiane [Quartile 1-Quartile 3]

III.3.2 Neurotoxicité et effets secondaires

Les effets secondaires des surdosages en β -lactamines ont été principalement évalués sur le plan neurotoxique (Tableau 4). Il n'apparaît pas de différence significative entre le nombre de patients en délirium aux différentes dates d'intérêt, il en va de même pour l'analyse des sous-types de délirium. La seule différence significative entre les cohortes avec et sans STP concerne les signes EEG en faveur d'une encéphalopathie médicamenteuse. Dans la cohorte avec STP 7% des patients ont présenté des signes électrophysiologiques de neurotoxicité contre 32% des patients dans la cohorte sans STP ($p=0,018$).

Tableau 4. Prévalence des effets secondaires indésirables à type de neurotoxicité. Analysés entre la cohorte en per protocole et sans STP.

Effets secondaires– n (%)	Avec STP (n = 45)	Sans STP (n = 60)
Patient en delirium		
À J0	8 (17,8%)	9 (15%)
À J1	11 (24,4%)	9 (15%)
À J4	9 (20%)	15 (25%)
À J7	9 (20%)	17 (28,8%)
Type de delirium à J0		
Actif	2 (4,4%)	3 (5%)
Hypoactif	6 (13,3%)	6 (10%)
Type de delirium à J1		
Actif	2 (4,4%)	1 (1,7%)
Hypoactif	9 (20%)	8 (13,3%)
Type de delirium à J4		
Actif	2 (4,4%)	2 (3,3%)
Hypoactif	7 (15,6%)	13 (21,7%)
Type de delirium à J7		
Actif	1 (2,2%)	5 (8,5%)
Hypoactif	8 (17,8%)	12 (20,3%)
Toxicité neurologique à l'EEG de J4	2 (7,1%)*	13 (31,7%)*

* $p<0,05$, Médiane[Quartile1-Quartile3]

EEG: Electro-Encéphalogramme, SOFA: Sepsis-relater Organ Failure Assessment, SAPS2: Simplified Acute Physiology Score.

III.4. Évolution des concentrations entre J1-J4-J7.

Pour comprendre l'impact du STP sur l'évolution des concentrations en fonction du résultat du dosage à J1, nous avons réalisé des tableaux croisés (Tableaux S6). Sur ces analyses les effectifs sont moins nombreux par rapport au diagramme de flux initial car seul un nombre réduit de patients ont eu trois dosages de l'antibiotique d'intérêt à J1, J4 et J7, ce manque d'effectif explique la perte de significativité pour certaines analyses en PP. Les comparaisons ont été effectuées entre cohorte avec STP (ITT ou PP) et cohorte sans STP.

Concernant l'évolution des patients ayant initialement des concentrations infra-thérapeutiques à J1 :

- Sur la cohorte en PP, 43% des dosages ont atteint la concentration cible à J4 contre 33% sans STP ($p=0,0013$), 75% ont atteint la concentration cible à J7 contre 20% sans STP ($p=0,14$).
- Sur la cohorte en ITT, 23% des dosages ont atteint la concentration cible à J4 contre 33% sans STP ($p<0,0001$), 37% des dosages ont atteint la concentration cible à J7 contre 20% sans STP ($p=0,019$).

Concernant l'évolution des patients ayant initialement des concentrations dans la cible thérapeutique à J1 :

- Sur la cohorte en PP, 92% des dosages sont restés dans la cible à J4 contre 73% sans STP ($p=0,0023$) et 100% des dosages sont restés dans la cible à J7 contre 50% sans STP ($p=0,14$).
- Sur la cohorte en ITT, 88% des dosages sont restés dans la cible à J4 contre 73% sans STP ($p<0,0001$) et 100% des dosages sont restés dans la cible à J7 contre 50% sans STP ($p=0,0086$).

Concernant l'évolution des patients ayant des concentrations initialement toxiques à J1 :

- Sur la cohorte en PP, le seul patient ayant une concentration toxique à J1 est rentré dans les cibles à J4.
- Sur la cohorte en ITT, entre J1 et J4 : 1 patient a obtenu un dosage avec une concentration infra-thérapeutique, 1 patient a obtenu un dosage avec une concentration dans les cibles et 1 patient est resté avec un dosage reflétant une concentration toxique. Entre J1 et J7 : 1 patient a obtenu un dosage avec une concentration dans les cibles et 1 patient est resté avec un dosage reflétant une concentration toxique.
- Les effectifs ayant eu des dosages à J1, J4 et J7 ne présentaient pas de concentration toxique dans la cohorte sans STP.

Par souci de simplicité, ont seulement été représentées les évolutions des concentrations initialement infra-thérapeutiques et dans les cibles entre J1 et J4 et entre J1 et J7. Nous y avons représenté les analyses en intention de traiter (Figure 6) et les analyses en per-protocole (Figure 7).

Pour comprendre l'impact du STP sur l'atteinte des concentrations cibles en pratique clinique, nous avons détaillé l'évolution des concentrations en fonction des adaptations de posologies réellement pratiquées. Ces résultats sont présentés en annexe (Figure S2).

J1

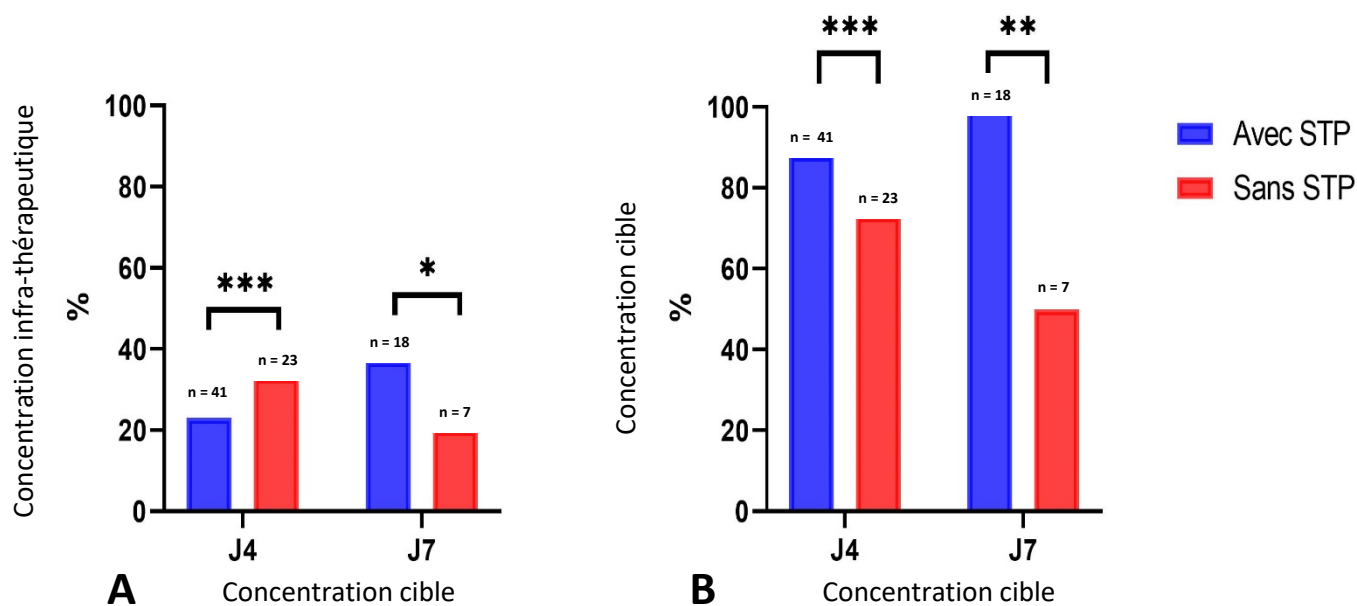


Figure 6. Représentation de l'évolution des dosages atteignant la concentration cible entre J1 - J4 et J1 - J7 sur la cohorte en intention de traiter. * $p < 0,05$ ** $p < 0,005$ *** $p < 0,0005$ A. Concentration initialement infra-thérapeutique à J1. B. Concentration initialement dans les cibles à J1.

J1

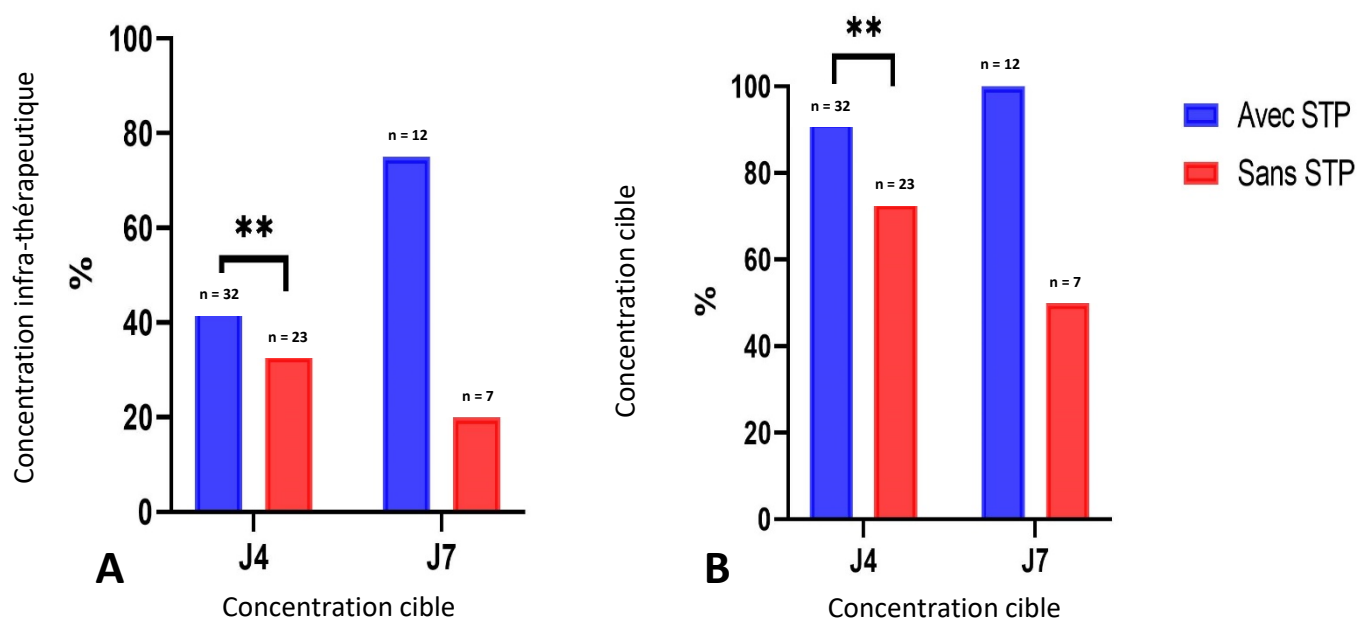


Figure 7. Représentation de l'évolution des dosages atteignant la concentration cible entre J1 - J4 et J1 - J7 sur la cohorte en per protocole. * $p < 0,05$ ** $p < 0,005$ *** $p < 0,0005$ A. Concentration initialement infra-thérapeutique à J1. B. Concentration initialement dans les cibles à J1.

IV. Discussion

Administrer précocement une antibiothérapie efficace est une priorité dans la prise en charge des pathologies infectieuses en réanimation. Cette étude dispose d'un effectif initial de 120 patients répartis en deux cohortes, l'une avec STP et l'autre sans STP. C'est une étude prospective, comparative, interventionnelle et multicentrique dont le recrutement est effectué au sein de deux services de réanimation polyvalente. A notre connaissance, cette étude est la seule à intégrer des cohortes aussi importantes et avec un aussi large panel de β -lactamines.

Nos données concernant les concentrations initiales des différentes β -lactamines concordent avec les données de la littérature. En effet, Dhaese et al. (65) trouvent que seulement 37% des patients traités par Tazocilline et 75% des patients traités par Meropenem atteignent une concentration cible définie de $100\%fT>4CMI$. Concernant la ceftazidime, Aubert. et al (36) trouvent une grande variabilité inter-individuelle des concentrations atteintes malgré l'administration par perfusion continue de forte posologie. Ces chiffres sont un argument supplémentaire quant à l'intérêt du STP. Ils nous montrent que les β -lactamines dans un contexte réanimatoire sont des molécules difficiles à manier et à équilibrer malgré une première adaptation aux caractéristiques cliniques des patients et utilisation d'une posologie plus importante.

Nous mettons en évidence au travers de cette étude que le STP permet d'augmenter significativement la proportion de patients atteignant l'objectif PK/PD fixé ($100\%fT>4CMI$), tout en restant au-dessous des seuils de toxicité. En effet, une fois les déviations au protocole supprimées, on trouve à J4 que 78% des patients avec STP atteignent la concentration cible contre 48% des patients dans la cohorte sans STP, cette différence est plus importante à J7 (87% vs 25%). Malgré la non-réalisation du protocole pour 25% des patients, on retrouve dans la cohorte en intention de traiter la même tendance à J4 et une différence significative à J7 (67% vs 25%). Le STP semble donc être une mesure efficace pour optimiser le traitement par β -lactamines chez les patients hospitalisés en service de réanimation. La proportion de patients en dehors des concentrations cibles dans la cohorte sans STP est majoritairement représentée par des patients avec des concentrations infra-thérapeutiques (44% à J4, 62,5% à J7). Environ la moitié des patients sans STP ont une concentration en antibiotique insuffisante au cours de

leur hospitalisation, exposant à un risque majeur d'échec thérapeutique voire de sélection de souches bactériennes résistantes (80). Cette proportion diminue à 13% lorsqu'un suivi optimal est réalisé. Sime et al. (81) retrouvent des chiffres globalement similaires sur une cohorte de 32 patients exclusivement sous tazocilline : avec STP une concentration efficace est atteinte pour 69% des patients vs 19% sans STP au 2^e dosage et 73% vs 7% respectivement lors du 3^e dosage, alors qu'initialement seuls 22% de ces patients sont dans les concentrations cibles. Ces chiffres sont inférieurs aux nôtres probablement parce que la posologie utilisée initialement en tazocilline était plus faible pour Sime et al. (13.5g par jour). Concernant les concentrations toxiques, le STP permet de les normaliser complètement (0% avec STP vs 12.5% sans STP à J7).

Le STP permet donc d'optimiser le traitement par β -lactamines, que ce soit en diminuant la proportion de patients ayant des concentrations sub-thérapeutiques ou à l'inverse des concentrations toxiques.

Pour analyser l'impact des différents facteurs de confusion sur l'atteinte des concentrations cibles nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique. Cette analyse montre que le STP est un facteur indépendant d'atteinte des concentrations cibles, contrairement à d'autres facteurs tels que la fonction rénale, la gravité initiale, la documentation bactérienne ou le traitement par tazocilline.

L'analyse des différences de répartition en fonction du temps nous montre que le STP permet de normaliser les concentrations infra-thérapeutiques en β -lactamine. En effet, 43% des concentrations initialement infra-thérapeutiques atteignent les objectifs à J4 et 75% à J7. A titre de comparaison, sans STP seulement 33% puis 20% des dosages atteignent les concentrations cibles respectivement à J4 et J7. Nous observons également que malgré la bonne réalisation d'un STP, 8% des patients deviennent infra-thérapeutique à J4 malgré des concentrations dans la cible à J1. Nous observons que ce nombre est plus important dans la cohorte sans STP avec 27% des patients dans les cibles à J1 qui obtiennent des concentrations infra-thérapeutiques à J4. Ces fluctuations au sein de la cohorte sans STP peuvent être expliquées par la variabilité pharmacocinétique intra-individuelle des patients en réanimation. Toutefois le STP semble diminuer l'impact de cette variabilité et

diminue la proportion de patients obtenant des concentrations infra-thérapeutiques, probablement en lien avec un meilleur suivi.

Concernant les critères d'évaluation secondaires, nous retrouvons au sein de la population avec STP une diminution d'EEG pathologiques qui est en faveur d'une diminution des épisodes toxiques des β -lactamines chez ces patients. Ces résultats sont d'autant plus intéressants, que la cohorte avec STP présente plus de lésions cérébrales (21,7% sont porteurs de DVE vs 5% des patients sans STP, $p=0,014$). Cette différence populationnelle pourrait également expliquer l'absence de significativité des critères cliniques de delirium, le nombre de patients en delirium au sein de la population avec STP pouvant être augmenté du fait des lésions neurologiques sous-jacentes plus fréquentes. Les autres critères secondaires ne sont pas significatifs dans cette étude.

Les critères d'efficacité évalués dans cette étude ne sont pas significativement différents entre les deux cohortes. Ce résultat semble contradictoire avec les données de la littérature. En effet, des méta-analyses montrent qu'une atteinte plus fréquente de l'objectif PK/PD ($fT>4_{CMI}$), notamment grâce à l'administration des β -lactamine via une perfusion continue, permet d'améliorer les taux de guérison clinique (64,82). Le STP permettant d'améliorer la probabilité d'atteindre l'objectif PK/PD, nous nous attendions également à retrouver une amélioration du taux de guérison clinique. La gravité initiale plus faible au sein de la cohorte avec STP peut expliquer l'absence de différence dans notre étude. En effet, la méta-analyse la plus récente incluant 13 études randomisées contrôlées sur l'impact de l'administration des β -lactamines via une perfusion continue publiée par Lee et al. (63), met en évidence une amélioration du succès clinique uniquement chez des patients à haut risque de mortalité ($SAPS2 \geq 52$).

Cette étude a plusieurs limites. Premièrement les caractéristiques initiales des deux populations sont différentes. En effet, la répartition des antibiotiques prescrits entre les deux cohortes est hétérogène. Le céfotaxime est prescrit majoritairement au sein de la cohorte avec STP, alors qu'au sein de celle sans STP est prescrit majoritairement la tazocilline. Une des explications probables est liée au recrutement de patients différents entre les deux centres investigateurs. En effet,

les patients sont initialement plus graves dans le centre sans STP conduisant probablement à une prescription sans documentation plus fréquente. La tazocilline étant un antibiotique de choix dans cette indication, il apparaît logique qu'elle y soit plus fréquemment prescrite. Une autre explication concerne les habitudes de prescription de chaque service. Ces différences entre cohortes induisent des biais de confusion et rendent plus difficilement comparables les deux populations. La différence est en effet flagrante à J7, où 75% des dosages disponibles sans STP sont ceux de la Tazocilline contre 14% avec STP. La tazocilline est connue pour être une molécule dont les concentrations cibles sont plus difficiles à atteindre (65), c'est donc un biais majeur dans cette étude. Pour limiter ce biais nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique intégrant la prescription de tazocilline comme variable pouvant expliquer la non-atteinte des concentrations cibles. Dans ce modèle la prescription de tazocilline ne ressort pas significative, à l'instar de la réalisation ou non d'un STP. D'autres facteurs de confusion probables sont intégrés dans ce modèle comme le score de gravité initial SAPS2 qui est significativement différent, la non-documentation bactérienne (le seuil de CMI retenu étant dans ce cas celui du pathogène le moins sensible), et la fonction rénale : une hyperclairance rénale étant associée à une concentration en β -lactamine plus faible (83), à l'inverse une insuffisance rénale est associée à une accumulation toxique d'antibiotique (84,85). Aucune de ces variables n'explique l'atteinte ou non des concentrations souhaitées contrairement au STP.

Une autre limite de cette étude est la non-réalisation du STP au sein des services. Près de 25% des effectifs de la cohorte avec STP n'ont pas eu d'adaptation des posologies malgré une concentration infra-thérapeutique ou toxique, nous obligeant à interpréter la majeure partie des résultats sur un effectif réduit et nous exposant ainsi à un possible biais de sélection au sein de la population en per protocole. Malgré tout cela, à J7, l'objectif principal de cette étude reste significatif dans la cohorte incluant les déviations au protocole, au plus proche de la pratique clinique.

Par ailleurs, un nombre conséquent de dosages n'ont malheureusement pas été réalisés au sein de la cohorte sans STP. Sur les 60 patients inclus initialement dans cette cohorte, ne restent disponibles que 56 dosages à 24H, 25 dosages à J4 et 8 dosages à J7. Une explication serait liée à la proportion plus importante de prescription en probabiliste au sein de cette cohorte. En effet, une fois la

documentation obtenue, l'antibiothérapie est changée pour un antibiotique plus spécifique. Le taux de sortie d'étude initialement estimé pour le calcul du nombre de sujet nécessaire était de 50% entre J1 et J7, en résulte une baisse de la puissance de notre étude.

Enfin, concernant l'interprétation des EEG, ceux-ci sont considérés comme pathologiques par le médecin investigateur en fonction du compte rendu écrit par le neuro-electrophysiologiste. L'examen n'est pas interprété par le médecin spécialiste avec comme objectif premier de rechercher une encéphalopathie toxique, il peut donc exister des erreurs d'interprétation. Les équipes d'interprètes sont également différentes entre le site Nord et Timone, il peut en résulter un biais d'évaluation.

Pour limiter les biais induits par les caractéristiques hétérogènes entre les deux populations, une troisième cohorte est en cours d'inclusion sur le site de l'hôpital Nord après mise en place du STP dans le service. Ces résultats combinés permettront d'obtenir une population plus homogène. Ils permettront également d'évaluer l'impact de la mise en place du STP sur cette population avec une interprétation avant/après. Cette cohorte apportera des effectifs supplémentaires et permettra d'augmenter la puissance des tests. Au cours de cette étude, une réinterprétation en aveugle par un neuro-electrophysiologiste expérimenté dans le domaine des encéphalopathies toxiques aura lieu. Cette étude méthodologiquement rigoureuse fera l'objet d'une publication scientifique.

Les données obtenues concernant les épisodes d'encéphalopathie toxique sous β -lactamine en soins intensifs sont prometteuses et montrent qu'il existe probablement une amélioration clinique, au moins neurologique, grâce au STP chez ces patients. Des investigations avec un effectif plus important seront probablement nécessaires pour mettre en évidence une différence sur le devenir clinique de ces patients.

L'un des écueils de cette étude est la quantité importante de dosages non réalisés, notamment dans la cohorte sans STP. Pour réduire cet important taux de sortie, il faudrait prévoir dans un design futur le dosage systématique de la β -lactamine de la prise initiale à son arrêt. En effet, un dosage strict à J4 et J7, empêche l'interprétation de résultats issus par exemple de l'arrêt de l'antibiothérapie à J3 ou J6. Une autre voie intéressante qui est à l'étude est l'établissement de profil PK/PD

prédictif croisé entre β -lactamines : l'hypothèse serait qu'un patient à un instant donné possède un profil PK/PD similaire entre chaque β -lactamine (86,87). La concentration obtenue pour une β -lactamine à une posologie donnée chez un patient permettrait de prédire la posologie nécessaire lors du changement de β -lactamine pour obtenir directement une concentration dans les cibles. En pratique médicale, la détermination de tels profils prédictifs PK/PD permettrait d'ajuster au mieux les posologies d'antibiotique. En recherche clinique, de tels modèles permettraient d'inclure dans les analyses statistiques tous les dosages malgré le changement de la molécule initiale et ainsi augmenter de façon conséquente l'effectif disponible. De tels modèles prédictifs ont déjà été étudiés notamment sur les relations PK/PD entre β -lactamine et aminoside (88,89) mais ce n'est pas le cas à notre connaissance pour les autres antibiotiques.

Un des résultats imprévus de cette étude concerne la mauvaise adhésion des cliniciens au STP. Près de 25% des patients n'ont pas d'adaptation de leur posologie d'antibiotique malgré des concentrations toxiques ou infra-thérapeutiques. Le STP systématique étant nouveau dans le centre investigateur en question, il est probable que ce caractère récent ait contribué à des erreurs d'inattention de la part des cliniciens. Il semble que la mise en place d'un STP au sein d'un service de réanimation doive s'accompagner d'une protocolisation du suivi et de rappels informatiques ou téléphoniques réguliers. Plus le centre sera habitué au STP, plus celui-ci sera probablement effectif. Il est également probable qu'un STP bien implanté dans un service sensibilisera les équipes médicales et para-médicales à l'importance du suivi clinique, neurologique, et régulier des patients sous β -lactamine.

Le STP est une avancée notable dans le domaine de la médecine personnalisée (90). Utilisé de manière courante pour d'autres classes d'anti-infectieux comme les aminosides (91), les glycopeptides (92) ou encore le voriconazole (93), il trouve théoriquement toute sa place dans la stratégie thérapeutique des β -lactamines chez les patients en soins critiques. Les patients en état de choc septique sous β -lactamines présentent des variations pharmacocinétiques importantes (90) avec des conséquences pouvant être graves et délétères, comme par exemple l'échappement thérapeutique, le développement de souches bactériennes multi-résistantes ou encore un risque de toxicité neurologique en cas de surdosage.

Toutefois, l'amélioration du devenir clinique des patients avec STP reste encore à prouver sur des études à plus grande échelle. L'arrivée de nouvelles technologies comme l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique ouvre de nouvelles perspectives sur l'optimisation PK/PD des antibiotiques. Leur capacité à traiter une quantité extrêmement importante de données complexes les a placés sous les projecteurs dernièrement (94). Un nombre croissant d'outils d'aide à la prise de décision médicale se fondant sur l'intelligence artificielle ont vu le jour ces dernières années (95,96). L'apprentissage automatique a développé avec succès des modèles permettant de prédire des concentrations pour de nombreuses molécules comme le tacrolimus, la gentamicine, la warfarine et le remifentanyl (97–100). Ces technologies pourraient permettre de prédire la posologie adéquate en fonction des caractéristiques cliniques du patient. Ces modèles pharmacocinétiques seraient d'autant plus précis et fiables si des profils prédictifs croisés entre β -lactamines s'avéraient pertinents. Des techniques de dosages non invasifs tels que les micro-échantillonnages sanguins (101) ou les mesures d'antibiotiques dans l'air exhalé (102) pourraient permettre un monitoring régulier voire continu des antibiotiques. Ces techniques couplées aux innovations de l'intelligence artificielle permettraient une optimisation considérable des objectifs PK/PD malgré la labilité importante de ces paramètres chez le patient en réanimation. Ceci représenterait un intérêt thérapeutique majeur notamment lors de la phase initiale du choc septique (103).

V. Conclusion

Cette étude multicentrique, contrôlée et interventionnelle demeure robuste. Il en résulte que le STP est une mesure facile à mettre en place, peu invasive, reposant sur des soins de pratiques courantes et des dosages de routine. Celui-ci permet une amélioration claire des objectifs PK/PD lors de l'utilisation des β -lactamines en réanimation. Le STP permet de lutter contre la variabilité intra-individuelle en maintenant les concentrations de β -lactamines dans les cibles. Elle permet également de lutter contre les variabilités inter-individuelles en ajustant la posologie au plus proche des besoins spécifiques de chaque patient. Cette étude nous montre que le STP ne doit pas être cantonné aux seuls cas d'altération extrême de la pharmacocinétique (EER, insuffisance rénale sévère, état de choc réfractaire...). A l'heure actuelle de la médecine personnalisée, le STP apparaît comme une mesure intéressante pour le suivi des patients en soins critiques. La diminution des événements de neurotoxicité sur les EEG de patients avec STP semble également un élément prometteur concernant l'intérêt clinique de cette pratique, intérêt qui nécessiterait d'être confirmé sur des cohortes plus importantes. Cette étude doit être complétée par une troisième cohorte, en cours d'inclusion, qui permettra de minimiser les biais de confusion liés au groupe contrôle. Cette étude nous apprend également que pour être effectif, le STP doit très probablement nécessiter une protocolisation ainsi qu'une certaine expérience des services prescripteurs dans son suivi. Une piste future qui permettrait d'optimiser encore les objectifs PK/PD est la réalisation de modèles croisés prédictifs entre β -lactamines. Ces modèles nous permettraient d'obtenir la posologie exacte à administrer lors d'un relai antibiotique.

VI. Références

1. 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,
2. 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. 18 janv 2020;395(10219):200-11.
3. WHO | Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/sepsis/en/>
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 1 mars 2017;43(3):304-77.
5. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. Intensive Care Med. 1 déc 2016;42(12):1980-9.
6. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JÁ, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward*. Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med. mai 2007;35(5):1284-9.
7. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care. 25 avr 2013;17(2):R65.
8. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. Réanimation. 1 mai 2015;24(3):303-9.
9. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome*. Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med. févr 2003;31(2):462-7.
10. 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*. Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med. juin 2006;34(6):1589-96.
11. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. Chest. 1 juill 2002;122(1):262-8.
12. 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*. Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med. févr 2006;34(2):344-53.
13. Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé, résultats 2018. Partie 1 – Consommation d'antibiotiques. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 40 p. Disponible à partir de l'URL :<https://www.santepubliquefrance.fr/>.

14. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-Lactam Antibiotics. *N Engl J Med*. 18 févr 1988;318(7):419-26.
15. Page MI. *The Chemistry of β -Lactams*. Springer Science & Business Media; 2012. 368 p.
16. Waxman DJ, Strominger JL. Penicillin-Binding Proteins and the Mechanism of Action of Beta-Lactam Antibiotics. *Annu Rev Biochem*. juin 1983;52(1):825-69.
17. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):1-10,
18. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles in Critically Ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2015;36(1):136-53.
19. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 1 avr 2015;45(4):385-92.
20. 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. *Int J Antimicrob Agents*. 1 avr 2008;31(4):345-51.
21. Simonsen GS. Antimicrobial resistance surveillance in Europe and beyond. *Eurosurveillance*. 18 oct 2018;23(42):1800560,
22. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. mars 2018;6(1):1.
23. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 12 août 2015;5(1):21.
24. EUCAST. MIC distributions and the setting of epidemiological cut-off (ECOFF) values. [Internet]. 2019 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/EUCAST_SOP_10,1_MIC_distributions_and_epidemiological_cut-off_value__ECOFF__setting_20191130.pdf
25. Woksepp H, Hällgren A, Borgström S, Kullberg F, Wimmerstedt A, Oscarsson A, et al. High target attainment for β -lactam antibiotics in intensive care unit patients when actual minimum inhibitory concentrations are applied. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 mars 2017;36(3):553-63.
26. Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, Nielsen EI, Marchand S, Brüggemann RJ, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med*. 1 juill 2017;43(7):1021-32.
27. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of Drugs Used in Critically Ill Adults. *Clin Pharmacokinet*. 1 janv 1998;34(1):25-56.
28. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med*. 1 déc 2004;30(12):2145-56.

29. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations When Treating Patients with Sepsis and Septic Shock. *Clin Pharmacokinet.* 1 déc 2002;41(14):1135-51.
30. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The Altered Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet.* 1 juin 1988;14(6):347-73.
31. 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. *Adv Drug Deliv Rev.* 20 nov 2014;77:3-11.
32. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 1 juin 2014;14(6):498-509.
33. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis.* 15 avr 2014;58(8):1072-83.
34. Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(10):1425-36.
35. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent J-L, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 6 juin 2011;15(3):R137.
36. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit.* août 2010;32(4):517-9.
37. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mars 2008;23(3):966-70,
38. Sarro AD, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, Sarro GBD. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 1995;39(1):232-7.
39. Johnson HC, Walker AE. INTRAVENTRICULAR PENICILLIN: A NOTE OF WARNING. *J Am Med Assoc.* 27 janv 1945;127(4):217-9.
40. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* mai 2015;81(5):497-506.
41. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 oct 2010;54(10):4360-7.
42. Quinton M-C, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 26 avr 2020];61(9). Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/61/9/e00654-17>

43. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 8 mars 2016;86(10):963-71.
44. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):381-93.
45. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 2005;24(10):649-53.
46. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. déc 2008;42(12):1843-50,
47. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, Banholzer S, Haschke M, Buetti N, et al. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 1 mars 2020;26(3):333-9.
48. Park H-M, Noh Y, Yang JW, Shin DH, Lee Y-B. Cefepime-Induced Non-Convulsive Status Epilepticus in a Patient with Normal Renal Function. *J Epilepsy Res*. déc 2016;6(2):97-9.
49. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care*. 7 nov 2013;17(6):R264.
50. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;74:63-70,
51. Turnidge JD. The Pharmacodynamics of β -Lactams. *Clin Infect Dis*. 1 juill 1998;27(1):10-22.
52. OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/>
53. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2018;73(3):564-8.
54. Goessens WHF, Mouton JW, ten Kate MT, Bijl AJ, Ott A, Bakker-Woudenberg I a. JM. Role of ceftazidime dose regimen on the selection of resistant *Enterobacter cloacae* in the intestinal flora of rats treated for an experimental pulmonary infection. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2007;59(3):507-16.
55. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-Effect Relationship of Ceftazidime Explains Why the Time above the MIC Is 40 Percent for a Static Effect In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 sept 2007;51(9):3449-51.
56. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, et al. Evaluation by Monte Carlo Simulation of the Pharmacokinetics of Two Doses of Meropenem Administered Intermittently or as a Continuous Infusion in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mai 2005;49(5):1881-9.
57. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients

- with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2008;61(2):382-8.
58. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2005;56(2):388-95.
 59. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CMJ, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, et al. Population Pharmacokinetics at Two Dose Levels and Pharmacodynamic Profiling of Flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2007;51(9):3290-7.
 60. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous versus Short-Term Infusion of Imipenem-Cilastatin in Critically Ill Patients in a Randomized, Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2007;51(9):3304-10,
 61. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2013;56(2):236-44.
 62. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 14 mars 2016;194(6):681-91.
 63. 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.* 1 avr 2018;43(2):155-70,
 64. 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.* 1 juin 2016;48(2):81-90,
 65. Dhaese SAM, Thooft ADJ, Farkas A, Lipman J, Verstraete AG, Stove V, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care.* août 2019;52:75-9.
 66. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* mars 2014;40(3):380-7.
 67. Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2017;49(5):589-94.
 68. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit.* avr 2012;34(2):160-4.
 69. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2010;35(5):500-3.

70. Sime F, 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(1):35.
71. Jung S-H, Ahn CW. Sample size for a two-group comparison of repeated binary measurements using GEE. *Stat Med*. 2005;24(17):2583-96.
72. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis*. 6 juill 2012;12:152.
73. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect*. 1 juill 2016;46(5):242-68.
74. Infostab - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Infostab.php>
75. Legrand T, Vodovar D, Tournier N, Khoudour N, Hulin A. Simultaneous Determination of Eight β -Lactam Antibiotics, Amoxicillin, Cefazolin, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cloxacillin, Oxacillin, and Piperacillin, in Human Plasma by Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 août 2016;60(8):4734-42.
76. Verdier M-C, Tribut O, Tattevin P, Tulzo YL, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Simultaneous Determination of 12 β -Lactam Antibiotics in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 oct 2011;55(10):4873-9.
77. Anonymous. Bioanalytical method validation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation>
78. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care*. 1 avr 2010;14(2):R51.
79. Naeije G, Lorent S, Vincent J-L, Legros B. Continuous Epileptiform Discharges in Patients Treated With Cefepime or Meropenem. *Arch Neurol*. 1 oct 2011;68(10):1303-7.
80. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 1 nov 2019;58(11):1407-43.
81. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 1 août 2015;70(8):2369-75.
82. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2016;194(6):681-91.

83. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* 1 oct 2015;24:1-6.
84. Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 juill 2019;14(7):1080-90,
85. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. *Chest.* 1 juill 2012;142(1):30-9.
86. Veiga RP, Paiva J-A. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care.* 24 sept 2018;22(1):233.
87. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* août 1981;9(4):503-12.
88. Population pharmacokinetics of four β -lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912012001610?via%3Dihub>
89. Correlation of the Pharmacokinetic Parameters of Amikacin and Ceftazidime | SpringerLink [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10,2165/00003088-200746100-00004>
90. Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med.* 1 juin 2020;46(6):1127-53.
91. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(6):605-9.
92. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaher JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 1 août 2009;49(3):325-7.
93. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Established and Emerging Indications | Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10,1128/AAC.00705-08>
94. The Lancet null. Artificial intelligence in health care: within touching distance. *Lancet Lond Engl.* 23 déc 2017;390(10114):2739.
95. Meyer A, Zverinski D, Pfahringer B, Kempfert J, Kuehne T, Sündermann SH, et al. Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study. *Lancet Respir Med.* 1 déc 2018;6(12):905-14.
96. Roimi M, Neuberger A, Shrot A, Paul M, Geffen Y, Bar-Lavie Y. Early diagnosis of bloodstream infections in the intensive care unit using machine-learning algorithms. *Intensive Care Med.* 1 mars 2020;46(3):454-62.

97. Tang J, Liu R, Zhang Y-L, Liu M-Z, Hu Y-F, Shao M-J, et al. Application of Machine-Learning Models to Predict Tacrolimus Stable Dose in Renal Transplant Recipients. *Sci Rep*. 8 févr 2017;7(1):42192.
98. Liu R, Li X, Zhang W, Zhou H-H. Comparison of Nine Statistical Model Based Warfarin Pharmacogenetic Dosing Algorithms Using the Racially Diverse International Warfarin Pharmacogenetic Consortium Cohort Database. *PLOS ONE*. 25 août 2015;10(8):e0135784.
99. Poynton M, Choi B, Kim Y, Park I, Noh G, Hong S, et al. Machine Learning Methods Applied to Pharmacokinetic Modelling of Remifentanyl in Healthy Volunteers: A Multi-Method Comparison. *J Int Med Res*. 1 déc 2009;37(6):1680-91.
100. Brier ME, Zurada JM, Aronoff GR. Neural Network Predicted Peak and Trough Gentamicin Concentrations. *Pharm Res*. 1 mars 1995;12(3):406-12.
101. Guerra Valero YC, Wallis SC, Lipman J, Stove C, Roberts JA, Parker SL. Clinical application of microsampling versus conventional sampling techniques in the quantitative bioanalysis of antibiotics: a systematic review. *Bioanalysis*. 1 mars 2018;10(6):407-23.
102. Herregodts J, Van Vooren S, Deschuyteneer E, Dhaese SAM, Stove V, Verstraete AG, et al. Measuring antibiotics in exhaled air in critically ill, non-ventilated patients: A feasibility and proof of concept study. *J Crit Care*. 1 juin 2019;51:46-50,
103. Dhaese S, Van Vooren S, Boelens J, De Waele J. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 1 nov 2020;18(11):1155-64.

VII. Annexes

Tableau S1 : Protocole d'administration des β -lactamines.

β -Lactamines	Dose de charge (gr sur 30min)	Dose d'entretien (gr par jour)			
		Fonction rénale normale	IRA modérée (CL_{CR} 30-60 mL/min)	IRA sévère (CL_{CR} <30 mL/min)	EER
Céfépime	2	4	1	0,5	4
Céfotaxime	2	6	6	1	4
Céftazidime	2	6	1	0,5	2 (4 si EER haute dose $\geq$ 35mL/kg/h)
Tazocilline	4	16	12	8	12 à J1 puis alternance / 8H 4g Tazobactam 4g Pipéracilline
Méropénème	2	4	2	1	2

CL_{CR} : clairance de la créatinine

Tableau S2 : Concentration cible en IVSE et CMI retenu en probabiliste selon la β -lactamine.

β -lactamine	Concentration cible	CMI
Céfépime	5-35 $\mu\text{g/mL}$	1 $\mu\text{g/mL}$ (ECOFF Entérobactérie)
Céfotaxime	25-60 $\mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$ (ECOFF <i>S. aureus</i>)
Céftazidime	40-80 $\mu\text{g/mL}$	8 $\mu\text{g/mL}$ (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)
Tazocilline	80-160 $\mu\text{g/mL}$	16 $\mu\text{g/mL}$ (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)
Méropénème	8-16 $\mu\text{g/mL}$	2 $\mu\text{g/mL}$ (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)

Tableau S3. Récapitulatif des concentrations à J1 concernant les différentes cohortes.

Avec STP en ITT J1				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	9 (75%)	3 (25%)	0 (0%)	12
Céfotaxime	6 (29%)	15 (71%)	0 (0%)	21
Céfépime	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	4
Ceftazidime	4 (40%)	6 (60%)	0 (0%)	10
Méropénème	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)	6
TOTAL	20 (38%)	29 (55%)	4 (7%)	53

Avec STP en PP J1				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	5 (67%)	2 (33%)	0 (0%)	7
Céfotaxime	4 (21%)	15 (79%)	0 (0%)	19
Céfépime	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	4
Ceftazidime	2 (25%)	6 (75%)	0 (0%)	8
Méropénème	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)	3
TOTAL	12 (29%)	28 (68%)	1 (2%)	41

Sans STP J1				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	15 (44%)	17 (50%)	2 (6%)	34
Céfotaxime	7 (44%)	8 (50%)	1 (6%)	16
Céfépime	0 (0%)	1 (33%)	2 (67%)	3
Ceftazidime	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Méropénème	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2
TOTAL	22 (39%)	29 (52%)	5 (9%)	56

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$

Tableau S4. Récapitulatif des concentrations à J4 concernant les différentes cohortes.

Avec STP en ITT J4				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	4 (57%)	3 (43%)	0 (0%)	7
Céfotaxime	7 (33%)	14 (67%)	0 (0%)	21
Céfépime	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	4
Ceftazidime	4 (44%)	5 (56%)	0 (0%)	9
Méropénème	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4
TOTAL	16 (36%)	28 (62%)	1 (2%)	45

Avec STP en PP J4				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	4
Céfotaxime	5 (26%)	14 (74%)	0 (0%)	19
Céfépime	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	4
Ceftazidime	2 (29%)	5 (71%)	0 (0%)	7
Méropénème	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2
TOTAL	8 (22%)	28 (78%)*	0 (0%)	36

Sans STP J4				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	9 (50%)	7 (39%)	2 (11%)	18
Céfotaxime	1 (17%)	5 (83%)	0 (0%)	6
Céfépime	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Ceftazidime	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Méropénème	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
TOTAL	11 (44%)	12 (48%)	2 (8%)	25

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$

Tableau S5. Récapitulatif des concentrations à J7 concernant les différentes cohortes.

Avec STP en ITT J7				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	3
Céfotaxime	2 (18%)	9 (82%)	0 (0%)	11
Céfépime	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Ceftazidime	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	4
Méropénème	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)	3
TOTAL	6 (28%)	14 (67%)*	1 (5%)	21

Avec STP en PP J7				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2
Céfotaxime	1 (10%)	9 (90%)	0 (0%)	10
Céfépime	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Ceftazidime	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2
Méropénème	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
TOTAL	2 (13%)*	13 (87%)**	0 (0%)	15

Sans STP J7				
Concentration	Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	(n=)
Tazocilline	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)	6
Céfotaxime	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Céfépime	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Ceftazidime	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Méropénème	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
TOTAL	5 (62,5%)	2 (25%)	1 (12,5%)	8

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$

Tableau S6. Tableau croisé représentant l'évolution des concentrations entre J1-J4 et J1-J7 dans la cohorte en ITT, en PP et sans STP.

Concentration à J1

Avec STP en ITT		Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	
Concentration à J4	Infra-thérapeutique	10 (77%)***	3 (12%)***	1 (33%)	14
	Cible	3 (23%)***	22 (88%)***	1 (33%)	26
	Toxique	0	0	1 (33%)***	1
Concentration à J7	Infra-thérapeutique	5 (63%)**	0**	0	5
	Cible	3 (37%)*	8 (100%)**	1 (50%)	12
	Toxique	0	0	1 (50%)**	1

Avec STP en PP		Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	
Concentration à J4	Infra-thérapeutique	4 (57%)**	2 (8%)**	0	6
	Cible	3 (43%)**	22 (92%)**	1 (100%)	26
	Toxique	0	0	0	0
Concentration à J7	Infra-thérapeutique	1 (25%)	0	0	1
	Cible	3 (75%)	8 (100%)	0	11
	Toxique	0	0	0	0

Sans STP		Infra-thérapeutique	Cible	Toxique	
Concentration à J4	Infra-thérapeutique	8 (67%)	3 (27%)	0	11
	Cible	4 (33%)	8 (73%)	0	12
	Toxique	0	0	0	0
Concentration à J7	Infra-thérapeutique	4 (80%)	1 (50%)	0	5
	Cible	1 (20%)	1 (50%)	0	2
	Toxique	0	0	0	0

*p<0,05 **p<0,005 ***p<0,0005

Figure S1. Evolution des β -lactamine initialement prescrites et maintenues à J4 et J7 avec les dosages réalisés en pratique clinique.

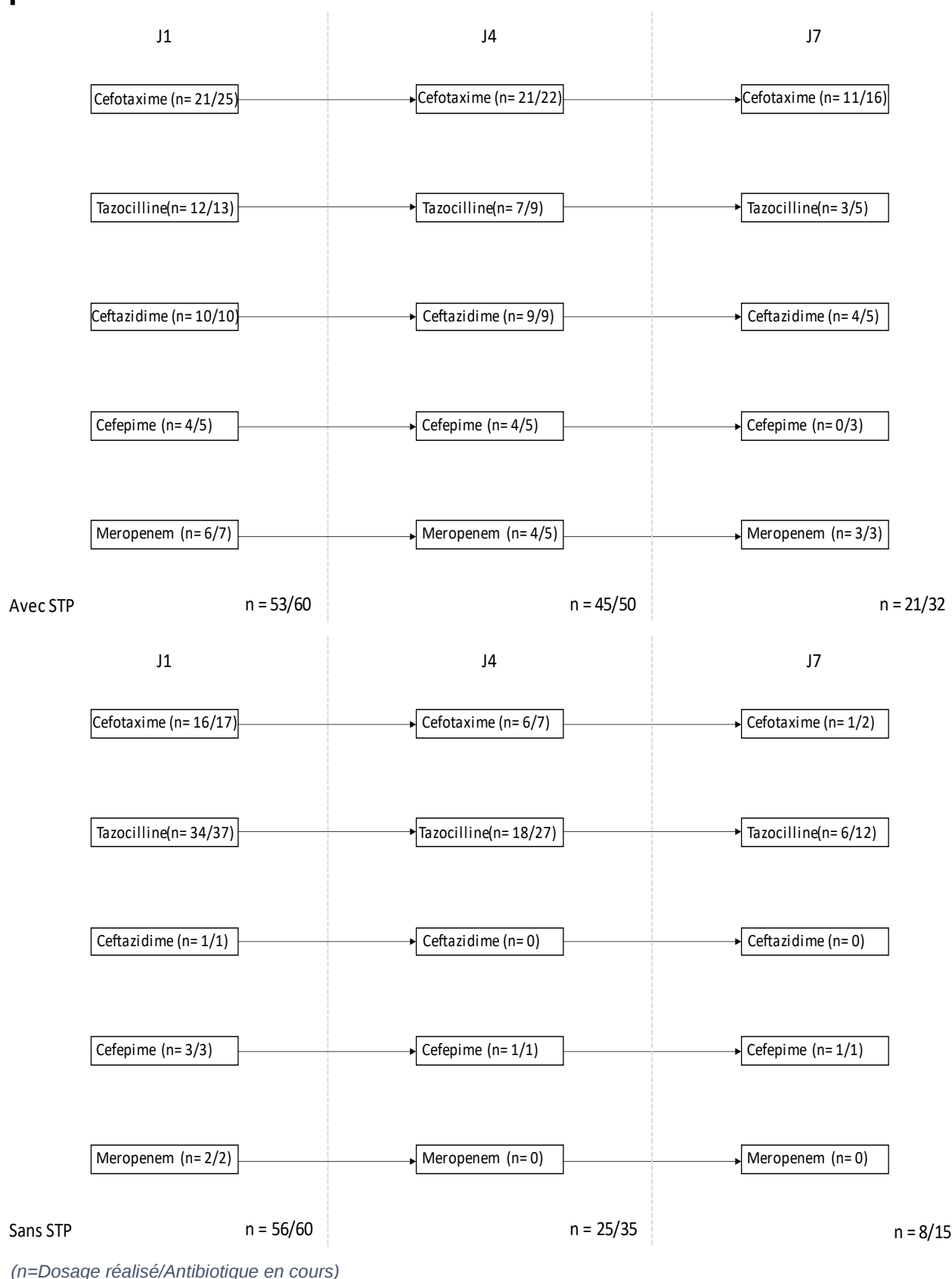
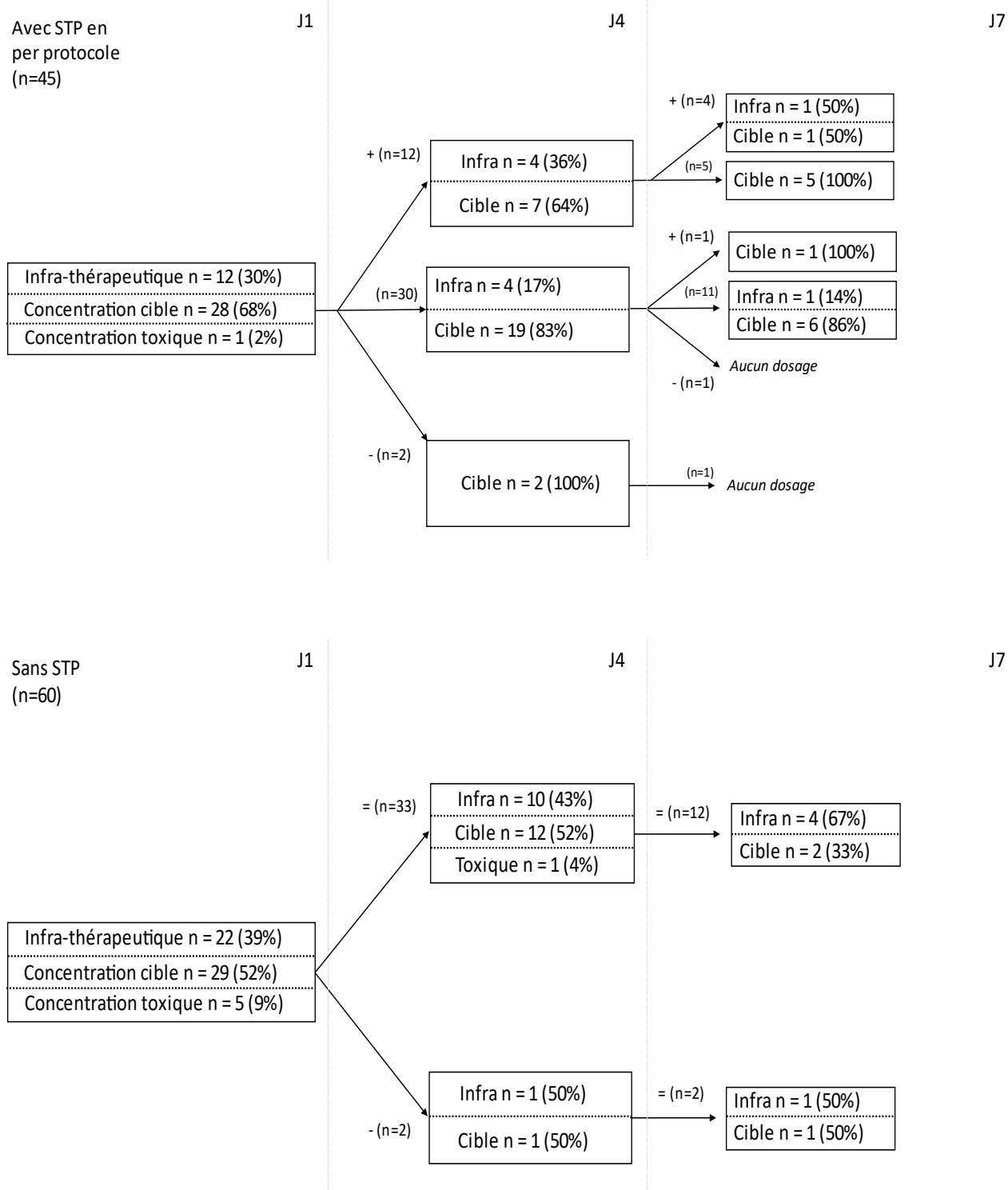


Figure S2 Evolution des concentrations en fonction de l'adaptation des posologies



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction

Les complications infectieuses en réanimation constituent un problème de santé publique majeur. Plus d'un tiers des patients n'atteignent pas les concentrations cibles en β -lactamine, malgré une administration par perfusion continue. Nous avons voulu évaluer l'impact d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) protocolisé et systématique pour optimiser ces traitements antibiotiques en réanimation.

Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude prospective multicentrique comparative non randomisée interventionnelle sur 120 patients traités par perfusion continue de cinq β -lactamines (méro pénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime). Les concentrations plasmatiques en antibiotiques ont été déterminées à J1, J4 et J7. Une adaptation a été réalisée si nécessaire dans les 24H suivant le dosage. La concentration cible est définie comme étant une concentration efficace (supérieure à 4 fois la CMI du germe incriminé) tout en restant inférieur au seuil de toxicité. Le critère de jugement principal a été défini comme le pourcentage de patients pour lesquels les concentrations cibles sont atteintes.

Résultats

Le STP améliore l'atteinte des concentrations cibles : à J4, 62% (en ITT) et 78% (en per protocole) des patients avec STP atteignent une concentration cible contre 48% des patients sans STP ($p=0,016$). Cette différence s'accroît à J7 où 67% (en ITT) et 87% (en per protocole) des patients avec STP atteignent une concentration cible contre 25% des patients sans STP ($p=0,003$). L'analyse multivariée individualise le STP comme seule variable explicative de l'atteinte des concentrations cibles. Le STP permet également de diminuer les signes EEG de neurotoxicité. Le STP n'améliore pas en revanche les critères secondaires d'efficacité dans cette étude.

Conclusion

Le STP des β -lactamines en soins intensifs permet d'améliorer considérablement l'atteinte des concentrations cibles et de diminuer la toxicité neurologique sur les EEG.

Mots clés - Soins intensif - Bêta-lactamines - Suivi Thérapeutique Pharmacologique