



HAL
open science

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

Waël Alkassab

► To cite this version:

Waël Alkassab. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines en réanimation : une étude prospective multicentrique interventionnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. <dumas-04714810>

HAL Id: dumas-04714810

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04714810v1>

Submitted on 30 Sep 2024

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.



HAL Authorization

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

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 12 Septembre 2024

Par Monsieur Waël ALKASSAB

Né le 9 janvier 1986 à Damas (SYRIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur DUCLOS Gary

Directeur

Monsieur le Docteur GUILHAUMOU Romain

Assesseur

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

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 12 Septembre 2024

Par Monsieur Waël ALKASSAB

Né le 9 janvier 1986 à Damas (SYRIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc	Président
Monsieur le Professeur VELLY Lionel	Assesseur
Monsieur le Docteur DUCLOS Gary	Directeur
Monsieur le Docteur GUILHAUMOU Romain	Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge	CHARPIN Denis	GEROLAMI-SANTANDREA André
ALBANESE Jacques	CHARREL Michel	GIUDICELLI Sébastien
ALDIGHERI René	CHAUVEL Patrick	GOUDARD Alain
ALESSANDRINI Pierre	CHOUX Maurice	GOUIN François
ALLIEZ Bernard	CIANFARANI François	GRILLO Jean-Marie
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel	GRIMAUD Jean-Charles
AQUARON Robert	CLEMENT Robert	GRISOLI François
ARGEME Maxime	COMBALBERT André	GROB Jean-Jacques
ASSADOURIAN Robert	CONTE-DEVOLX Bernard	GROULIER Pierre
AUFFRAY Jean-Pierre	CORRIOL Jacques	GUY S Jean-Michel
AUTILLO-TOUATI Amapola	COULANGE Christian	HADIDA/SAYAG Jacqueline
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HARLE Jean-Robert
BAILLE Daniel	DALMAS Henri	HASSOUN Jacques
BAILLE Yves	DE MICO Philippe	HEIM Marc
BARDOT Jacques	DEJOU Jacques	HOUEL Jean
BARDOT André	DELPERO Jean-Robert	HUGUET Jean-François
BERARD Pierre	DESSEIN Alain	JAQUET Philippe
BERGOIN Maurice	DELARQUE Alain	JAMMES Yves
BERLAND Yvon	DENIS Danièle	JOUBE Paulette
BERNARD Dominique	DEVIN Robert	JUHAN Claude
BERNARD Jean-Louis	DEVRED Philippe	JUIN Pierre
BERNARD Pierre-Marie	DJIANE Pierre	KAPHAN Gérard
BERTRAND Edmond	DONNET Vincent	KASBARIAN Michel
BISSET Jean-Pierre	DUCASSOU Jacques	KLEISBAUER Jean-Pierre
BLANC Bernard	DUFOUR Michel	LACHARD Jean
BLANC Jean-Louis	DUMON Henri	LAFFARGUE Pierre
BOLLINI Gérard	DURAND Jean-Marc	LAUGIER René
BONGRAND Pierre	ENJALBERT Alain	LE TREUT Yves
BONNEAU Henri	ERARD Jacques	LEGRE Régis
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Samuel
BONNOIT Jean	FAVRE Roger	LOUCHET Edmond
BORY Michel	FIECHI Marius	LOUIS René
BOTTA Alain	FARNARIER Georges	LUCIANI Jean-Marie
BOTTA-FRIDLUND Danielle	FIGARELLA Jacques	MAGALON Guy
BOUBLI Léon	FIGARELLA-BRANGER Dominique	MAGNAN Jacques
BOURGADE Augustin	FONTES Michel	MALLAN- MANCINI Josette
BOUVENOT Gilles	FOUREL Jean	MALMEJAC Claude
BOUYALA Jean-Marie	FRANCES Yves	MARANINCHI Dominique
BREMOND Georges	FRANCOIS Georges	MARIANI Paul
BRICOT René	FUENTES Pierre	MARTIN Claude
BRUNET Christian	GABRIEL Bernard	MARTINI Louis
BUREAU Henri	GALINIER Louis	MATTEI Jean François
CAMBOULIVES Jean	GALLAIS Hervé	MERCIER Claude
CARTOUZOU Guy	GAMERRE Marc	MICHEL Jean
CAU Pierre	GARCIN Michel	MICHOTÉY Georges
CHABOT Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc	MIRANDA François
CHAMLIAN Albert	GAUTHIER André	MONFORT Gérard
	GERARD Raymond	MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

2020

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

2019

Pr	BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr	CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr	FRANCES Yves	31/08/2022
Pr	CAU Pierre	31/08/2020
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2020
Pr	DELMONT Jean	31/08/2020
Pr	FAVRE Roger	31/08/2020
Pr	FONTES Michel	31/08/2020
Pr	MAGALON Guy	31/08/2020
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2020
Pr	OLIVER Charles	31/08/2020
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

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

2016

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

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

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

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
Pr A. DAVIGNON (Canada)
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

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

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

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

2006

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

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUBE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
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
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

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

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAUDEAU Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIE-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) (disponibilité)
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

◆ ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)
CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

◆ BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

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

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

◆ **BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF)
(69ème section)

◆ **BIostatISTIQUES,
INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES
DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)
CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

◆ **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

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

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (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)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (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)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

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

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

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

◆ **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
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)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

◆ EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

◆ 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)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ 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)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)
MEZOUAR Soraya (65ème section)

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

◆ **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ 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)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

◆ PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ 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)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

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

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **RADIOLOGIE ET
IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

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

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Marc Leone, fort d'une expérience clinique de très haut niveau dont la renommée n'est plus à faire, qui a accepté d'être le Président de ce Jury, qui m'a appris à penser et raisonner différemment en médecine, poussé au-delà de ma zone de confort, et enseigné de manière pertinente l'art de la réanimation.

A Monsieur le Professeur Lionel Velly, doté d'une empathie et d'une logique imparables, à la pointe de la science, une ouverture d'esprit ainsi qu'une efficacité redoutable, à la fois proche de ses patients et de ses équipes, avec de multiples qualités et de connaissances qui ne demandent qu'à être enseignés à tous.

A Monsieur le Docteur Gary Duclos, mon Directeur de thèse, précis, concis, disponible, bienveillant, et extrêmement compétent, qui m'a accompagné tout au long de cette thèse, mais aussi pendant mon stage à ses côtés, et qui a toujours su mettre ses étudiants en sécurité dans leur pratique clinique.

A Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou, un vrai plaisir de travailler avec lui, investigateur principal de cette étude de longue haleine, avec une vision à long terme d'une pertinence cruciale quant à l'étendue de ce projet mené d'une main de fer avec un gant de velours.

A Madame Elisabeth Jouve, une experte en biostatistiques, qui a rendu le projet solide et les résultats fiables, toujours disponible et impliquée à tous les niveaux au-delà de ses obligations.

Et enfin à mes parents, famille, femme, proches, et à mes animaux qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours, soutenu de manière inconditionnelle pendant les moments difficiles, et qui ont rendu tout cela possible, je leur dois tant, et fier de partager ces moments de succès à leur côté.

Table des matières

<i>Abréviations</i>	2
<i>Résumé</i>	3
<i>Abstract</i>	4
<i>I. Introduction</i>	5
<i>II. Matériel et Méthodes</i>	6
II.1. Design de l'étude	6
II.2. Patients	7
II.3. Objectif et critère d'évaluation primaire	8
II.4. Objectifs et critères d'évaluations secondaires	8
II.5. Collecte des données	8
II.6. Modalités d'administration des bêtalactamines et dosages	9
II.8. Analyse statistique	10
II.9. Éthique et Surveillance	11
<i>III. Résultats</i>	13
III.1. Caractéristiques de la population	15
III.2. Analyse principale	16
III.3. Analyses secondaires	18
<i>IV. Discussion</i>	20
<i>V. Conclusion</i>	23
<i>VI. Références</i>	24
<i>VII. Annexes</i>	29

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	Électro Encéphalo Gramme
EER	Épuration Extra-Rénale
EUCAST	<i>European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing</i>
<i>f</i>	Fraction libre
IC	Intervalle de Confiance
ITT	Intention de Traiter
IVSE	Intra-Veineuse Seringue Électrique
MES	acide 4-MorpholinoEthanoSulfonique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCT	Procalcitonine
PD	Pharmacodynamique
PK	Pharmacocinétique
PP	Per Protocole
SAPS2	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Résumé

Introduction : Les complications infectieuses en réanimation sont un problème de santé publique majeur. Les bêtalactamines représentent entre 60 et 70% des antibiotiques consommés au sein de nos services de réanimation en France. Des études préliminaires ont montré que plus d'un tiers des patients n'atteignaient pas les concentrations cibles en bêtalactamines, malgré une administration par perfusion continue. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) protocolisé et systématique pour optimiser le traitement antibiotique en réanimation.

Matériel et Méthodes : Cette étude prospective bi-centrique comparative interventionnelle non randomisée a été menée sur 172 patients de réanimation traités par perfusion intraveineuse continue de cinq bêtalactamines (méro-pénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime). La cible PK/PD était une concentration libre supérieure à quatre fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe incriminé pendant toute la durée du traitement. Les concentrations plasmatiques ont été mesurées à J1, J4 et J7. Un groupe de patient recevait un STP systématique contrairement au groupe contrôle. Le critère de jugement principal était de comparer la proportion de patients présentant des concentrations en dehors des cibles thérapeutiques (sous ou surdosage) de bêtalactamines administrées par perfusion continue en fonction de la mise en place ou non du STP. Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation de l'impact du STP sur des marqueurs cliniques (mortalité, durée de séjour en réanimation, Sepsis-related Organ Failure Assessment ou SOFA), sur la survenue d'une neurotoxicité, l'identification des facteurs de variabilité de la concentration en bêtalactamines à J1 ainsi que l'identification des facteurs en lien avec la présence d'une concentration toxique.

Résultats : Un total de 172 patients a été évalué. Aucune différence n'était mise en évidence concernant l'atteinte des concentrations cibles en fonction du STP. Une atteinte des concentrations cibles dès J1 permettait une meilleure atteinte des cibles à J4 et J7 ($p < 0,001$). Plusieurs facteurs étaient associés à un défaut d'atteinte de la concentration cible à J1 : la créatininémie, l'âge, l'antibiotique prescrit, la surface corporelle et le sexe. La présence d'une concentration toxique était significativement associée à une neurotoxicité ($p = 0,012$) et à l'apparition d'une insuffisance rénale ($p = 0,006$).

Conclusion : Cette étude souligne l'intérêt de s'orienter vers une personnalisation plus poussée de la posologie dès l'initiation d'un traitement par bêtalactamines chez les patients en réanimation, permettant de prévenir des effets secondaires neurologiques et néphrologiques.

Abstract

Introduction : Infectious complications in intensive care units are a major public health issue. Beta-lactams account for 60 to 70% of the antibiotics used in our intensive care units in France. Preliminary studies have shown that more than a third of patients do not reach the target concentrations of beta-lactams, despite administration through continuous infusion. The objective of this work is to evaluate the impact of a systematic and protocolized Therapeutic Drug Monitoring (TDM) to optimize antibiotic treatment in intensive care units. **Methods** : This prospective, non-randomized, bicentric comparative interventional study was conducted on 172 intensive care patients treated with continuous intravenous infusion of five beta-lactams (meropenem, piperacillin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime). The PK/PD target was a free concentration greater than four times the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the implicated pathogen for the entire duration of the treatment. Plasma concentrations were measured on days 1, 4, and 7. One group of patients received systematic TDM, while the control group did not. The primary endpoint was to compare the proportion of patients with beta-lactam concentrations outside the therapeutic targets (under or overdosing) depending on whether TDM was implemented. Secondary objectives included evaluating the impact of TDM on clinical markers (mortality, length of ICU stay, Sepsis-related Organ Failure Assessment or SOFA score), the neurotoxicity occurrence, identifying factors affecting beta-lactam concentration variability on day 1, and identifying factors associated with toxic concentrations. **Results** : A total of 172 patients have been included. No difference has been identified regarding the achievement of target concentrations between cohorts with and without TDM. Reaching target concentrations at D1 allows better achievement of targets concentrations at J4 and J7 ($p < 0.001$). Several factors are associated with a variation of concentration at D1 : creatinine serum, age, the prescribed antibiotic, body surface area and sex. A toxic concentration is associated with EEG neurotoxicity ($p = 0.012$) and the development of renal failure ($p = 0.006$). **Conclusion** : This study highlights the interest of moving towards a better dosage personalization from initiation of a treatment with beta-lactams antibiotics in ICU patients, like preventing neurological and nephrological side effects.

I. Introduction

En réanimation, la prise en charge des pathologies infectieuses est particulièrement complexe en raison de leur sévérité, des résistances bactériennes et des altérations physiopathologiques des patients critiques (1, 2, 3). Une étude européenne a révélé que 64% des patients en soins intensifs recevaient une antibiothérapie, faisant des services de réanimation les seconds plus grands consommateurs d'antibiotiques après les services de maladies infectieuses en France (4, 5). Parmi ces antibiotiques, les bêtalactamines représentent 69% de la consommation (5).

Les bêtalactamines incluent les pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes, sont des antibiotiques hydrophiles exerçant une activité bactéricide temps-dépendante, c'est-à-dire que leur efficacité est liée au temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique au site d'infection est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe. Leur élimination est principalement rénale sous forme inchangée (6, 7).

L'efficacité d'un antibiotique sur une bactérie sensible est, entre autres, déterminée par la relation entre la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD). La pharmacocinétique englobe l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'antibiotique, tandis que la pharmacodynamie étudie la relation entre la concentration de l'antibiotique et son effet (8). L'absence d'optimisation PK/PD est associée à davantage d'échec thérapeutique et à l'apparition de résistances bactériennes (9).

Les patients en réanimation présentent des conditions physiopathologiques spécifiques qui introduisent une grande variabilité pharmacocinétique, compliquant l'optimisation des traitements (10, 11, 12, 13, 14). Les dysfonctions d'organe, la surcharge hydrosodée, l'hypoalbuminémie et les techniques de suppléance d'organe modifient le volume de distribution des antibiotiques (15, 16, 17, 18, 19). Ces variations peuvent entraîner des sous-dosages, réduisant la probabilité de guérison clinique, ou des surdosages, augmentant le risque de toxicité (20, 21). Les posologies habituelles des antibiotiques sont fréquemment issues d'études sur des volontaires sains dont les caractéristiques pharmacocinétiques sont très différentes des patients hospitalisés en réanimation. Il a été démontré que la concentration cible des antibiotiques était difficile à atteindre avec les posologies usuelles et qu'il était nécessaire de prescrire des posologies plus élevées en réanimation (22, 23, 24).

La toxicité associée aux bêtalactamines est principalement digestive mais aussi neurologique (hallucinations, confusion, myoclonies, épilepsie, encéphalopathie et coma) (25, 26, 27, 28). Cette toxicité est associée à des concentrations plasmatiques élevées, fréquentes en réanimation en raison de la variabilité pharmacocinétique (29, 30). L'insuffisance rénale, l'âge

avancé ou encore des antécédents de maladie neurologique en sont des facteurs de risque (31, 32, 33). Des cas de neurotoxicité ont également été reportés chez des patients avec une fonction rénale normale (34).

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est une pratique médicale qui consiste à mesurer régulièrement les concentrations sanguines de certains médicaments (ici les bêtalactamines) chez un patient afin d'ajuster les doses de manière personnalisée. Pour optimiser l'atteinte des objectifs PK/PD en réanimation, le STP peut être utilisé. Il a démontré son efficacité dans des populations particulièrement à risque (brûlés, insuffisants rénaux sévères épurés ou non) (35, 36, 37, 38). Cependant, son utilisation systématique reste controversée (39). Il existe peu de données sur l'impact d'un STP systématique chez les patients de réanimation traités par bêtalactamines en perfusion continue (40).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'un STP systématique sur l'atteinte des concentrations cibles des bêtalactamines chez les patients en réanimation. L'hypothèse est qu'un STP systématique améliore l'atteinte des objectifs de concentration cible tout en réduisant le risque de toxicité.

II. Matériel et Méthodes

II.1. Design de l'étude

Cette étude prospective, multicentrique, comparative et interventionnelle, a évalué l'impact d'un STP protocolisé et systématique au sein de deux services de réanimation de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Elle a été financée par la direction de la recherche clinique de l'AP-HM et enregistrée 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. Lionel VELLY ; Réanimation polyvalente et traumatologique, Hôpital Nord – Pr. Marc LEONE) parmi lesquelles 3 cohortes ont été constituées sans randomisation.

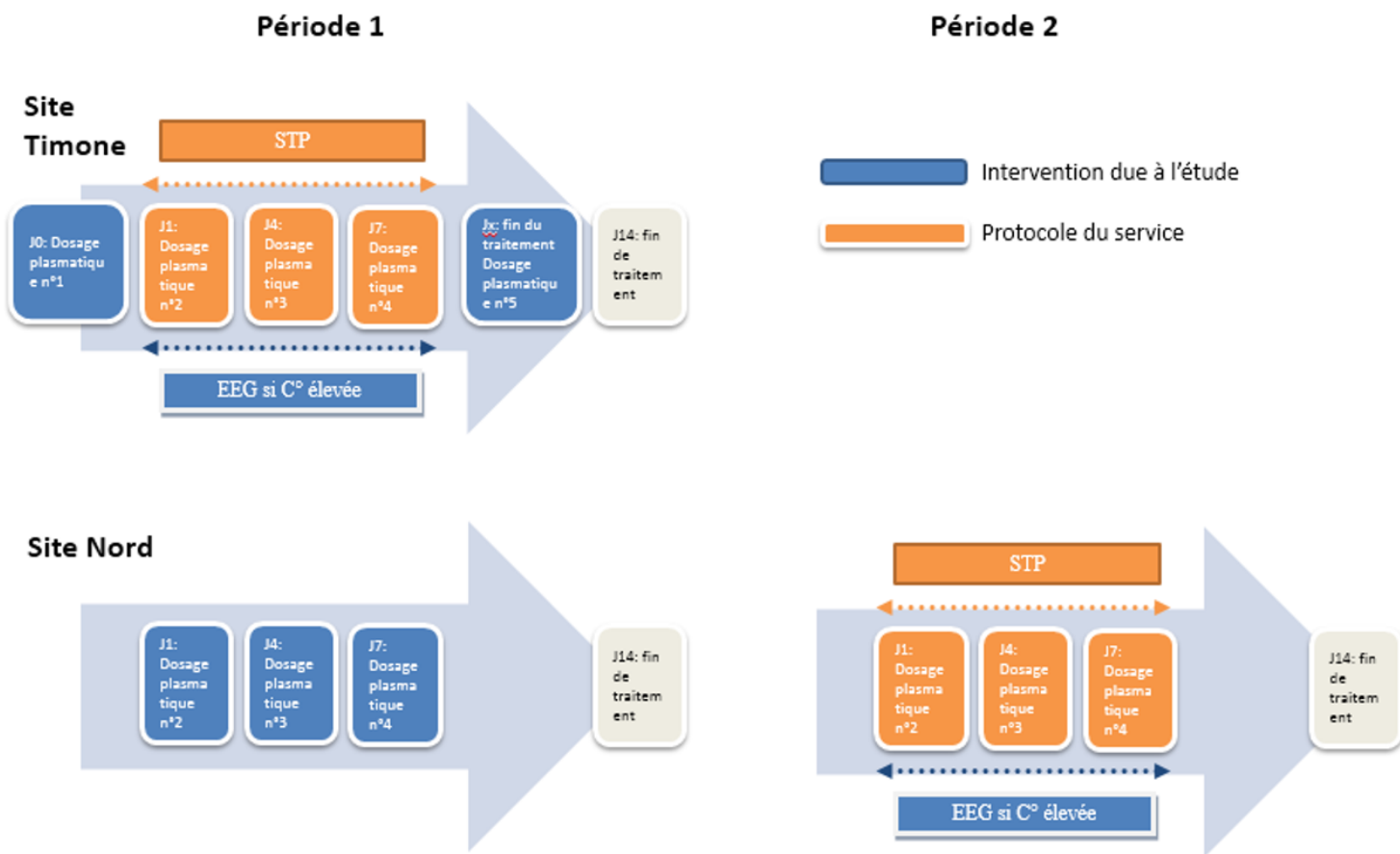
Dans une première période, les concentrations en bêtalactamines étaient mesurées à J1, J4 et J7 du début des antibiotiques chez les patients inclus dans les deux centres. Dans un premier centre, la valeur du dosage était rendue aux cliniciens permettant l'adaptation des doses

(cohorte 1). Dans le second centre, les cliniciens étaient en aveugle de la valeur du dosage et prescrivaient les bêtalactamines selon leur pratique habituelle (cohorte 2).

Pendant la seconde période, seul le centre initialement en aveugle participait à l'étude. Le STP était pratiqué de la même façon que lors de la première période. Les concentrations de bêtalactamines étaient rendues aux cliniciens permettant l'adaptation des posologies (cohorte 3).

Un EEG systématique a été réalisé à J4 pour détecter d'éventuels effets secondaires neurologiques.

Chart 1 : Protocole des 3 cohortes



STP : suivi thérapeutique pharmacologique – EEG : électroencéphalogramme – C° : concentration

II.2. Patients

Les patients inclus dans cette étude étaient des adultes recrutés dans ces deux services de réanimation après une information claire, loyale et appropriée. Le consentement éclairé du patient, ou de la personne de confiance si l'état de conscience ne le permettait pas, était obtenu.

- Critères d'inclusion : âge ≥ 18 ans, durée d'hospitalisation en réanimation > 7 jours, traitement par méropénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime ou ceftazidime

- Critères de non-inclusion : patient mineur, ou non affilié au régime de sécurité sociale, ou femme enceinte, ou toute contre-indication à l'une des bêtalactamines (allergie, etc.)
- Critères d'exclusion : arrêt du traitement avant J7, sortie de réanimation ou décès avant 7 jours, retrait du consentement.

II.3. Objectif et critère d'évaluation primaire

Le critère de jugement principal était de déterminer le pourcentage de patients atteignant ou non les concentrations cibles, ou atteignant des niveaux toxiques.

Les seuils de concentrations toxiques ont été définis à priori pour chaque bêtalactamine grâce à leurs études pivots respectives et aux cas de neurotoxicités reportés ([29](#), [46](#), [47](#)). Les détails sont fournis en annexe (Appendice 3).

II.4. Objectifs et critères d'évaluations secondaires

Les critères d'évaluations secondaires étaient :

- Évaluation de l'impact du STP sur des marqueurs cliniques (mortalité, durée du séjour en réanimation, évolution du score SOFA et du taux de procalcitonine (PCT))
- Évaluation de l'impact du STP sur la proportion de survenue d'une neurotoxicité à l'EEG (nombre d'EEG en faveur d'une toxicité neurologique)
- Identification des facteurs de variabilité de la concentration plasmatique en bêtalactamines à J1
- Identification des facteurs prédictifs de l'atteinte de la concentration cible à J1
- Identification des facteurs en lien avec la présence d'une concentration sub-thérapeutique ou potentiellement toxique entre J1 et J7

II.5. Collecte des données

Le recueil informatisé des données a été réalisé prospectivement par les internes, les attachés de recherche clinique, ainsi que 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 a été tracée informatiquement.

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à J0, J1, J4 et à 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 sanguin, plaquettes, ionogramme sanguin et urinaire, créatininémie, créatininurie, bilirubine, transaminase, albuminémie, hématocrite, protéine C réactive (CRP), PCT.

Les données cliniques regroupent :

- Les défaillances d'organe via les scores SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) et IGS II (IGS (Indice de Gravité Simplifié) ou SAPS (Simplified Acute Physiology Score))
- Le calcul de la clairance de la créatinine mesurée ((créatininurie des 24H x volume urinaire des 24H / créatininémie) * (1,73 / surface corporelle))
- L'existence ou non d'une épuration extra-rénale (EER) ou d'une assistance circulatoire (ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation) / ECLS (Extra-Corporeal Life Support))
- Un EEG (électroencéphalogramme) à J4
- La durée sous ventilation mécanique
- L'apparition d'un délirium
- L'existence d'une réponse microbiologique à J4

Les données démographiques comprenaient : âge, sexe, poids, taille, index de masse corporelle (IMC ou Body Mass Index BMI), surface corporelle. En outre, ont été 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.6. Modalités d'administration des bêtalactamines et dosages

L'objectif était de maintenir une concentration d'antibiotique libre dans le sang supérieure à quatre fois la CMI pendant 100% du temps, sans dépasser le seuil toxique. En l'absence d'antibiogramme, l'Epidemiological Cut OFF (ECOFF) étant une valeur standardisée par le Comité Européen sur les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (EUCAST), a été utilisé pour estimer la CMI et déterminer la concentration optimale d'antibiotiques ([13](#)). L'ECOFF et les seuils établis de concentration cible sont détaillés dans le tableau S1 en annexe.

Les prescriptions ont été 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. Les bêtalactamines étaient administrées en perfusion continue après une dose de

charge selon protocoles communs aux deux services de réanimation, établis à partir d'une revue de la littérature (44) et d'une base de données européenne spécialisée sur la stabilité médicamenteuse (45). Les détails sont fournis en annexe (Appendice 1).

La posologie était ajustée selon la fonction rénale et les résultats bactériologiques, pouvant aller jusqu'au changement d'antibiothérapie, désescalade par exemple. Si le nouvel antibiotique était l'une des cinq bêtalactamines étudiées, le patient restait inclus dans l'étude avec réalisation des dosages prévus, en reconsidérant le J0 à la date d'instauration de ce nouvel antibiotique.

Les dosages ont été effectués à J1, J4 et J7. Les détails techniques sur le traitement des prélèvements sont en annexe (Appendice 2).

II.7. Calcul de la taille de l'échantillon

L'échantillon comprenait 180 patients (60 par cohorte). L'objectif était de démontrer une différence significative entre les groupes avec et sans STP. Le nombre de patients nécessaires a été déterminé à l'aide de méthode proposé par Sin-Ho Jung et al. (43).

Hypothèses : risque alpha de 5%, puissance de 80%, en situation bilatérale, un suivi sur trois visites avec des taux de concentration cible attendus de 50% à J1, 70% à J4, 80% à J7, un taux de sortie d'étude de 30% entre J1 et J4, et de 50% entre J1 et J7, estimées d'après une étude préliminaire rétrospective.

II.8. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en intention de traiter et en per-protocole. Les tests de comparaison entre groupes (avec ou sans STP) ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi 2 pour les variables qualitatives et à l'aide d'un test T de Student pour les variables quantitatives. Le nombre de données manquantes (DM) par variable est inférieur à 5 valeurs, excepté pour les variables « Ventilation mécanique à J7 et J14 » (DM=12 et DM=19).

L'analyse principale est la comparaison du pourcentage de patients ayant atteint une concentration dans les cibles entre les cohortes avec et sans STP. La comparaison a été réalisée à l'aide d'une GEE (Generalized Estimating Equations ou modèle linéaire généralisé) intégrant comme variable réponse Atteinte de la cible (oui/non) en fonction du STP (oui/non) c'est-à-dire cohorte 1 et 3 vs 2, le Centre (Timone ou Nord), l'Atteinte de la cible à J1 (oui/non), ainsi que la Documentation de l'infection (oui/non). La population d'analyse principale correspond à l'ensemble des patients qui présentent un dosage à J1 et à J4 et/ou J7. Ce type de méthode d'analyse GEE permet d'analyser des données répétées au sein d'un même patient (J4 et J7),

en tenant de la corrélation intra sujet, et d'intégrer ainsi dans une analyse unique tous les temps mesurés. L'atteinte de la cible à J1 n'ayant pas été soumise à un éventuel ajustement de dose, nous avons choisi de l'intégrer dans le modèle en tant que cofacteur plutôt qu'en temps de mesure. Les résultats sont exprimés sous forme d'Odds Ratio (OR), fournis avec l'intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Une analyse de sensibilité après imputation des données manquantes, par méthode d'imputation multiple, des dosages réalisés à J1 et J4 a été réalisée afin d'évaluer la solidité et la fiabilité des résultats de l'analyse principale. Les données après imputation ont été analysées avec un modèle logistique (données imputées à J1 et J4 uniquement, donc un seul temps d'analyse par patient = J4) incluant les mêmes facteurs que le modèle GEE.

Une analyse supplémentaire (modèle GEE) a été réalisée sur la population d'analyse principale « déviations strict au STP » (patients ne présentant pas d'adaptation de posologie malgré une concentration en dehors des cibles dans les cohortes avec STP), dans le sens où elle apporte une perspective supplémentaire dans la compréhension de l'effet du traitement.

Les analyses secondaires ont été réalisées dans la mesure du possible sur la population totale de l'étude. D'autres populations ont été définies suivant le nombre de données manquantes et/ou suivant les variables pouvant être intégrées aux analyses. Elles ont été réalisées à l'aide du test du Chi2 ou du test de Student selon la nature des variables pour comparer l'impact de l'atteinte de la cible (oui/non) sur les critères cliniques, sur l'apparition d'une neurotoxicité, et autres précités.

Ces analyses secondaires ont été réalisées afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'atteinte ou non de la concentration cible à J1 (régression logistique), de la présence d'une concentration sub thérapeutique ou d'une concentration potentiellement toxique entre J0 et J7 (régression logistique) et des facteurs de variabilité de la concentration plasmatique à J1 (régression linéaire). Pour chaque analyse, les facteurs potentiels ont été analysés dans un premier temps en univarié par comparaison entre les 2 groupes à l'aide du test du Chi2 ou du test de Student selon la nature des variables, puis testés dans un modèle multivarié (régression logistique ou linéaire). Les modèles sont présentés avec les odds ratio ou le coefficient bêta et leurs intervalles de confiance à 95%.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4.

II.9. Éthique et Surveillance

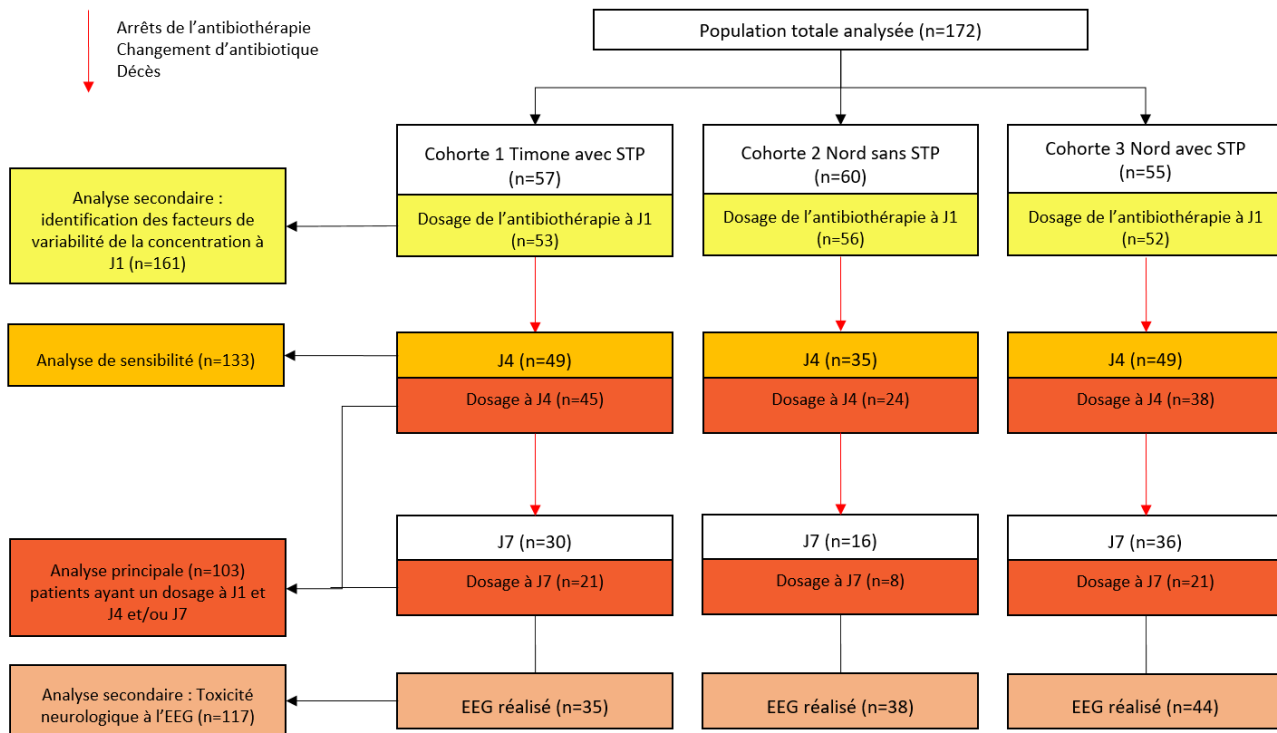
Tous les événements indésirables ont été suivis et enregistrés jusqu'à leur résolution. Aucun comité de surveillance indépendant n'était nécessaire, car les risques étaient mineurs.

Aucun effet indésirable grave lié à la recherche n'était attendu en dehors de celui inhérent à la réalisation des prélèvements sanguins supplémentaires (au maximum 3 par patient).

Les détails liés au traitement des informations des patients et des revues des données sont en annexe (Appendice 4).

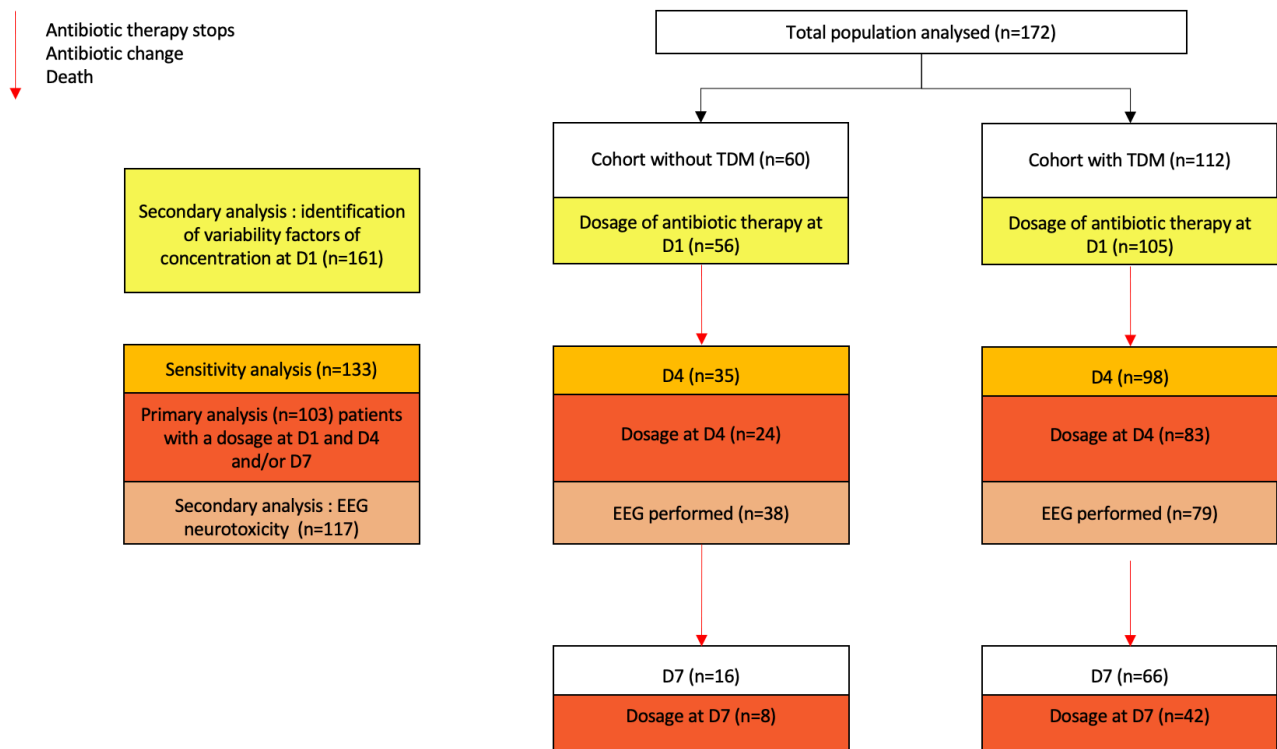
III. Résultats

Figure 1 : Flowchart des 3 cohortes



STP : suivi thérapeutique pharmacologique – EEG : électroencéphalogramme

Figure 2 : Flowchart des cohortes unifiées



TDM : therapeutic drug monitoring – EEG : electroencephalogram

Les flowcharts (Figures 1 et 2) décrivent l'analyse de la population totale de l'étude (n=172) et détaillent les étapes des analyses principales et secondaires ainsi que les cohortes avec et sans STP. L'arrêt de l'antibiothérapie, le changement d'antibiothérapie et les décès sont notés comme événements influençant la population analysée. Des analyses secondaires comme l'identification des facteurs de variabilité de la concentration à J1 (n=161 incluant les patients dont les concentrations d'antibiotiques à J1 ont été mesurées) et la toxicité neurologique à l'EEG (n=117) ont été réalisées. Parmi les données récoltées, seuls les paramètres les plus pertinents sont présentés.

L'analyse principale a porté sur 103 patients ayant des dosages à J1 et J4 et/ou J7, avec une analyse de sensibilité sur 133 patients n'ayant que des dosages à J1 et J4 afin de confirmer ou infirmer la robustesse des résultats.

Le recrutement des patients a été effectué entre Novembre 2018 et Décembre 2021 pour un total de 172 patients inclus dans l'étude. La comparaison des caractéristiques de la population entre les cohortes est résumée dans le Tableau 1. L'âge moyen des patients dans la cohorte sans STP était de 60 ans, comparé à 58 ans dans les cohortes avec STP (p=0,363). La proportion d'hommes était plus élevée dans la cohorte sans STP (77%) par rapport aux cohortes avec STP (63%, p=0,108). Cela dit ces résultats ne présentent pas de différence statistiquement significative.

Le score SAPS durant les premières 24 heures était significativement plus élevé dans la cohorte sans STP (48) comparé aux cohortes avec STP (40 ; [IC95% : 37,04 ; 42,64] ; p=0,007). Le score SOFA, en revanche, ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes (p=0,239).

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, les niveaux de créatinine sérique étaient plus élevés dans la cohorte sans STP (120 $\mu\text{mol/L}$; [IC95% : 89,60 ; 151,01]) par rapport aux cohortes avec STP (95 $\mu\text{mol/L}$; [IC95% : 76,40 ; 112,34] ; p=0,154) sans différence statistiquement significative. Les niveaux de procalcitonine variaient significativement, avec une proportion plus faible de patients dans la cohorte sans STP ayant des niveaux inférieurs à 0,25 mg/L (14% contre 32%, p=0,029).

III.1. Caractéristiques de la population

Table 1 : Analyse descriptive des caractéristiques de la population totale analysée à Baseline (n=172)

Characteristics	Cohort without TDM, N = 60	Cohorts with TDM, N = 112	p-value ^a
Age (years)	60 [56.30; 63.90]	58 [54.97; 60.82]	0.363
Sex (male)	46 (77%)	71 (63%)	0.108 ^b
BMI (kg/m)	26.0 [24.71; 27.26]	25.5 [24.70; 26.66]	0.544
SAPS score of the first 24 hours	48 [42.63; 52.44]	40 [37.04; 42.64]	0.007
SOFA score	7 [6.41; 8.46]	7 [6.11; 7.34]	0.239
Creatinine serum (µmol/L)	120 [89.60; 151.01]	95 [76.40; 112.34]	0.154
Level of procalcitonine			
<0.25 mg/L	8 (14%)	29 (32%)	0.029^b
0.25-0.5 mg/L	9 (16%)	6 (6.6%)	0.118 ^b
0.5-1 mg/L	10 (18%)	12 (13%)	0.594 ^b
>= 1 mg/L	29 (52%)	44 (48%)	0.815 ^b
Betalactams antibiotics			
n (%) (dosage average)			
Cefepim	3 (5.0%) (6.00)	12 (11%) (5.04)	0.264 ^c
Cefotaxim	17 (28%) (7.41)	40 (36%) (5.73)	0.418 ^b
Ceftazidim	1 (1.7%) (6.00)	11 (9.8%) (6.00)	0.059 ^c
Meropenem	2 (3.3%) (2.50)	10 (8.9%) (3.90)	0.289 ^b
Piperacillin	37 (62%) (14.70)	39 (35%) (14.97)	0.001^b
Documented infection	12 (20%)	71 (63%)	<0.001^b

Average [CI 95%] or n (%)

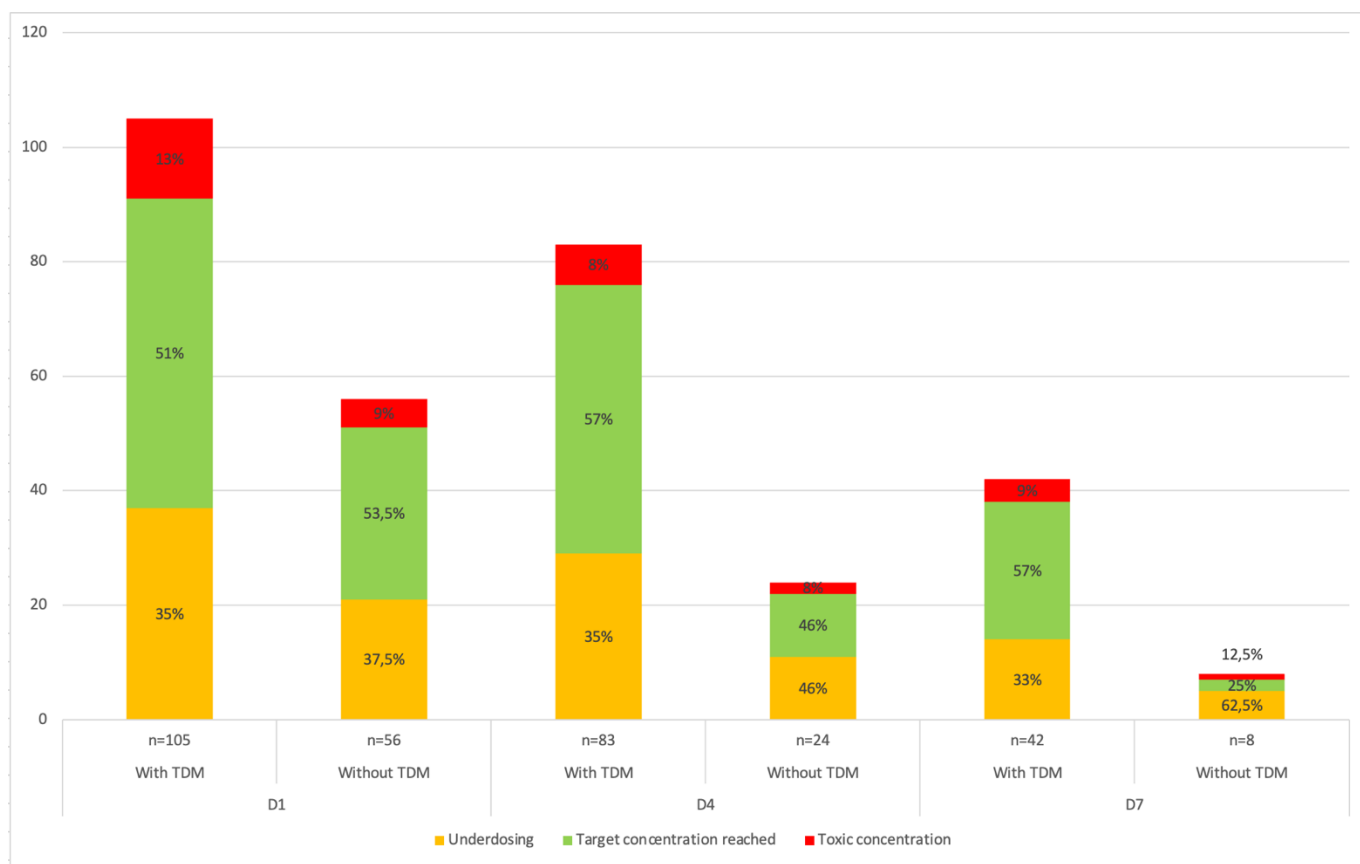
^a : T test ; ^b : Chi 2 test; ^c : Exact Fisher test

BMI : Body Mass Index – SAPS : Simplified Acute Physiology Score – SOFA : Sepsis-Related Organ Failure Assessment

L'utilisation des différentes bêtalactamines variait également. Par exemple, la tazocilline était utilisée plus fréquemment dans la cohorte sans STP (62%) par rapport aux cohortes avec STP (35%, p=0,001). Les infections documentées étaient significativement plus courantes dans les cohortes avec STP (63%) comparé à la cohorte sans STP (20%, p<0,001).

III.2. Analyse principale

Figure 3 : Représentation graphique de la proportion d'atteinte des cibles (n=172)



TDM : therapeutic drug monitoring

Table 2 : Évaluation du STP sur l'atteinte des concentrations cibles (objectif principal + analyse de sensibilité)

	OR [IC 95%]	p-value
<i>GEE (n=103)*</i>		
TDM (yes)	0.91 [0.23 ; 3.54]	0.890
Target concentration at D1 (yes)	8.84 [3.49 ; 22.35]	<0.001
Infection documented (yes)	3.61 [1.405;9.27]	0.008
<i>Logistic regression (n=133)**</i>		
TDM (yes)	0.80 [0.21 ; 2.99]	0.741
Target concentration at D1 (yes)	10.26 [4.03 ; 28.79]	<0.001
Infection documented (yes)	3.66 [1.19;12.38]	0.028

*Adjusted on Center (Timone or Nord), Time (D4 ou D7) and interaction between TDM and Time.

**Adjusted on Center (Timone or Nord) and Time (D4 ou D7).

TDM : therapeutic drug monitoring – GEE : Generalized Estimating Equations

La population d'analyse principale (n=103) correspondait à l'ensemble des patients qui présentent un dosage à J1 et à J4 et/ou J7. Le profil de ces patients était similaire à celui de la population totale d'analyse (n=172), les variables complémentaires sont présentées dans le Tableau S2 en annexe.

Un pourcentage de données manquantes trop important à J7 a restreint à une imputation des données à J1 et J4 uniquement. La population d'analyse après imputation des dosages manquants à J1 et J4 a compté 133 patients. Le profil de ces patients était similaire à celui de la population totale d'analyse (n=172).

Le Tableau 2 présente les résultats de l'évaluation de l'impact du STP sur l'atteinte des concentrations cibles des bêtalactamines chez les patients en réanimation.

1) Population d'analyse principale (n=103) :

Le STP n'a pas montré de différence significative sur l'atteinte de la concentration cible à J4 ou J7 (OR = 0,91 ; [IC95% : 0,23 ; 3,54] ; p = 0,890).

L'atteinte de la concentration cible à J4 ou J7 était significativement associée à l'atteinte de la concentration cible à J1 (OR = 8,84 ; [IC95% : 3,49 ; 22,35] ; p < 0,001).

La présence d'une infection documentée a amélioré significativement l'atteinte de la cible (OR = 3,61 ; [IC95% : 1,4 ; 9,3] ; p = 0,008).

2) Analyse de sensibilité par régression logistique (n=133) :

Le STP n'a pas montré de différence significative sur l'atteinte de la concentration cible à J4 ou J7 (OR = 0,80 ; [IC95% : 0,21 ; 2,99] ; p = 0,741).

Les patients ayant atteint la concentration cible à J1 ont eu significativement plus de chances d'atteindre la cible à J4 (OR = 10,3 ; [IC95% : 4,0 ; 28,8] ; p < 0,001).

La présence d'une infection documentée a amélioré significativement l'atteinte de la cible (OR = 3,66 ; [IC95% : 1,19 ; 12,38] ; p = 0,028).

Les résultats de l'analyse supplémentaire étaient similaires à ceux de la GEE de l'analyse principale (Figures S1 à S3 et Tableau S3 en annexe).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la variable d'intérêt STP sur l'atteinte de la concentration cible à J4 ou J7. Les patients qui ont atteint la concentration cible à J1 ont eu plus de chance d'atteindre la cible à J4 (p<0,001), de même qu'une infection documentée (p=0,017).

III.3. Analyses secondaires

1. Évaluation de l'impact du STP :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'impact du STP sur l'évolution du score SOFA, sur la réduction de la durée de séjour en réanimation, la mortalité à J14 et J28, ou l'évolution du taux de PCT (Tableau 3). Seule la proportion de patients sous ventilation mécanique à J14 était significativement moins élevée dans la cohorte sans STP (p=0,004) (Tableau S4 en annexe).

De la même façon, aucune différence n'a été mise en évidence concernant la proportion de cas de neurotoxicité à l'EEG ou de cas de concentration toxique avec versus sans STP.

Table 3 : Critères cliniques et toxicité à J4

	Cohort Without TDM, N = 60	Cohorts With TDM, N = 112	p-value
ICU free Days	11 [7.82 ; 11.54]	10 [8.76 ; 13.94]	0.300
Reduction of 2 points or more of SOFA score	33 (55%)	63 (56%)	0.839
EEG performed	N=38 (63%)	N=79 (71%)	
EEG neurotoxicity at D4	7 (18%)	8 (10%)	0.336

ICU : intensive care unit – EEG: electroencephalogram – TDM: therapeutic drug monitoring

Table 4 : Régressions logistiques de la neurotoxicité à l'EEG et concentration toxique à J1 et/ou J4

Event = EEG Neurotoxicity	OR [CI 95%]	p-value
<i>n=117</i>		
Toxic concentration at D1 and/or D4	5.99 [1.68 ; 21.71]	0.005
TDM (yes)	0.39 [0.11 ; 1.27]	0.115
Event =Toxic concentration at D1 and/or D4		
D4		
<i>n=152</i>		
Development of renal failure*	8.54 [2.12 ; 35.37]	0.002
TDM (yes)	1.91 [0.66 ; 6.57]	0.262

* increase of more than 50% of the creatinin serum according to KDIGO criteria between D1 and D4

EEG: electroencephalogram – TDM: therapeutic drug monitoring

La neurotoxicité à l'EEG était associée à la présence d'une concentration toxique à J1 et/ou J4 (OR = 5,99 ; [IC95% : 1,68 ; 21,71] ; p = 0,005) (Tableau 4). L'utilisation du STP n'était pas associée à une réduction significative de la neurotoxicité à l'EEG (OR = 0,39 ; [IC95% : 0,11 ; 1,27] ; p = 0,115).

Le développement d'une insuffisance rénale entre J1 et J4 (définie comme une augmentation de plus de 50% de la créatininémie) était significativement associé à des concentrations toxiques de bêtalactamines à J1 et/ou J4 (OR = 8,54 ; IC 95% = [2,12 ; 35,37] ; p = 0,002). Par ailleurs, l'utilisation du STP n'a pas montré d'association significative avec la présence de concentrations toxiques (OR = 1,91 ; [IC95% : 0,66 ; 6,57] ; p = 0,262).

2. Identification des facteurs de variabilité de la concentration plasmatique en bêtalactamines à J1

Les résultats de l'analyse ont montré une variation de la concentration en bêtalactamines à J1 significativement associée à la créatininémie, à l'antibiotique prescrit, le sexe, l'âge et la surface corporelle (Tableau S5 à S7 en annexe).

Ainsi, une créatininémie abaissée (< 50 µmol/L) par rapport aux valeurs de référence était significativement associée à une diminution de la concentration plasmatique en bêtalactamines (p=0,007), inversement, une créatininémie augmentée (>= 150 µmol/L) était associée à une augmentation de la concentration (p<0,001).

Un âge plus avancé était associé à une augmentation de la concentration en bêtalactamines ($p < 0,001$). De même, une surface corporelle élevée était associée à une diminution de la concentration en bêtalactamines ($p = 0,017$). Les femmes ont eu tendance à avoir une concentration plus élevée par rapport aux hommes ($p = 0,005$). Enfin, les patients traités par céfépime avaient une concentration plasmatique en moyenne plus élevée que les patients traités par tazocilline ($p < 0,001$).

Les résultats ont montré que la posologie en bêtalactamine (dose de charge et entretien) était significativement associée à la concentration à J1 par rapport à la CMI. Le centre de traitement (Nord) semblait également avoir une influence notable bien que non significative.

3. Identification des facteurs prédictifs de l'atteinte de la concentration cible à J1

Une créatininémie élevée ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$) et la présence de bactéries gram négatif étaient associées à une meilleure atteinte de la concentration cible à J1 (Tableau S8 en annexe). Le centre de traitement n'a pas eu d'effet significatif.

4. Identification des facteurs en lien avec la présence d'une concentration sub-thérapeutique ou potentiellement toxique entre J1 et J7

Parmi les variables analysées, aucune n'était significativement associée à la présence d'une concentration sub ou supra thérapeutique (Tableau S9 en annexe).

IV. Discussion

Les résultats principaux de cette étude ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans l'atteinte des concentrations cibles d'antibiotique entre les patients ayant un STP et ceux qui n'en n'ont pas. En revanche, l'atteinte des concentrations cibles à J1 et l'identification du germe en cause de l'infection étaient des facteurs significativement associés à des concentrations cibles atteintes plus fréquemment.

L'atteinte des concentrations cibles des bêtalactamines dès J1 est cruciale car elle est fortement associée à une meilleure probabilité d'atteindre ces cibles aux jours suivants (J4 et J7), ce qui est essentiel pour l'efficacité du traitement en réanimation. L'article souligne l'importance de prescrire des doses individualisées de bêtalactamines pour chaque patient en réanimation en raison de la grande variabilité pharmacocinétique observée dans cette population. Les patients

en réanimation présentent des caractéristiques physiopathologiques uniques, telles que des dysfonctions d'organes, une surcharge hydrosodée, et des variations de la fonction rénale, qui peuvent affecter de manière significative la distribution et l'élimination des antibiotiques. Cette variabilité rend difficile l'atteinte des concentrations cibles avec des posologies standardisées. La faisabilité est renforcée par l'utilisation du STP.

Ces résultats divergent de ceux d'une étude randomisée de Waele et al. ([42](#)) portant sur le dosage du méropénème et de la tazocilline chez 41 patients de réanimation ayant une fonction rénale normale. Dans le groupe intervention figuraient 21 patients subissant des ajustements de posologies suite au STP, et 20 dans le groupe témoin aux posologies conventionnelles dont les résultats du STP étaient en aveugle pour les cliniciens et n'avaient donc pas d'adaptation de posologie. Cette étude montre qu'à 72h, le groupe interventionnel STP avec adaptation de posologie (souvent par augmentation de la dose initiale) atteignait mieux les cibles que le groupe contrôle STP sans adaptation de posologie (58 vs. 16 %, $p = 0,007$). Cependant, les insuffisants rénaux et les patients dialysés ont été exclus, et aucun critère clinique n'a été évalué.

Les résultats de notre étude montrent que l'atteinte des concentrations cibles est plus fréquente lorsque la bactérie est identifiée. Cela peut s'expliquer par le fait que la CMI du germe est souvent inférieure à l'ECOFF, facilitant ainsi l'atteinte des concentrations cibles. 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) ([13](#)). Sans documentation bactérienne, l'ECOFF choisi était le plus élevé parmi les bactéries habituellement responsables de l'infection traitée.

Les résultats secondaires de l'étude ne retrouvent pas d'amélioration clinique sur les critères analysés chez les patients recevant un STP. Toutefois, en 2014, Roberts *et al.* ([21](#), [22](#)) ont réalisé une étude multicentrique internationale dans plus de 60 unités de soins intensifs (USI) dans le but d'associer les cibles pharmacocinétiques (PK) aux résultats cliniques chez les patients critiques. Un total de 248 patients ont été traités pour une infection, en mesurant la concentration libre à l'état d'équilibre de l'antibiotique pendant au moins 50% du temps passé au-delà de la CMI du germe incriminé ($50\%fT > CMI$), et 58,1 % de ces patients ont présenté des résultats cliniques positifs, définis comme la fin du traitement sans escalade antibiotique.

L'analyse a montré que $100\%fT > CMI$ était associé à une augmentation de 1,56 fois (IC à 95 % 1,15–2,13) des chances d'obtenir un résultat clinique positif. Les auteurs ont également souligné que des perfusions continues de bêta-lactamines ne réussissent pas toujours à optimiser

la PK/PD des bêtalactamines, argument supplémentaire de l'intérêt du STP. En revanche, les délais de rendu des résultats et la disponibilité limitée du STP constituaient des obstacles à la mise en œuvre de telles stratégies en pratique quotidienne.

L'analyse des résultats de notre étude ne retrouve pas plus de neurotoxicité diagnostiquée à l'EEG dans le groupe des patients ayant un STP par rapport au groupe contrôle. Cependant, le surdosage détecté lors du STP à J1 ou J4 était fortement associé à la survenue d'une complication neurologique détectée à l'EEG. Cet élément met en lumière l'intérêt potentiel du STP pour prévenir les complications neurologiques lors de l'initiation du traitement.

Une revue de la littérature par Grill et Maganti (52) portant sur la neurotoxicité des antibiotiques a étudié 32 publications sur les bêtalactamines (case report, études rétrospectives). L'insuffisance rénale, principalement, mais également l'âge avancé, le dosage excessif des antibiotiques, ou la prématurité étaient des facteurs de risque identifiés de neurotoxicité induite. Le mécanisme de base de cette neurotoxicité inclut une diminution de la libération de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) à partir des terminaisons nerveuses, une augmentation de la libération d'acides aminés excitateurs, ainsi qu'une libération de cytokines. Les pénicillines exercent un effet inhibiteur sur la transmission du GABA en raison de leur structure en anneau bêta-lactame, qui partage des caractéristiques structurales similaires à celles des neurotransmetteurs GABA (53). Cela est également soutenu par des études dans lesquelles l'anneau bêta-lactame est clivé enzymatiquement, entraînant la perte du potentiel épiléptogène. De plus, il a été démontré dans des études animales que les bêtalactamines peuvent réduire quantitativement les récepteurs des benzodiazépines, ce qui entraîne un seuil épiléptogène abaissé et une excitabilité neuronale altérée (54). Le STP pourrait donc permettre d'éviter un surdosage dans ce contexte.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une forte association entre la présence d'un surdosage détecté au STP et la présence d'une insuffisance rénale, ce qui est en accord avec la revue de Grill et Maganti (52). Ce résultat incite au recours du STP dans cette population à risque.

Cette stratégie est aussi supportée par les résultats de l'étude EXPAT de Abdulla et al. (51) qui retrouve, sur les 147 patients inclus et traités par bêtalactamines, des facteurs de risque identifiés de non-atteinte des cibles comme le sexe masculin, un taux de filtration glomérulaire estimé ≥ 90 mL/min/1,73 m² et un IMC élevé. L'utilisation de l'EER et un taux élevé d'urée sérique ont significativement augmenté la probabilité d'atteinte des cibles. Il a été retrouvé une association significative entre l'atteinte de la cible $100\% fT > CMI/ECOFF$ et la durée de séjour en soins intensifs, mais aucune corrélation significative n'a été trouvée pour la survie à 30 jours.

Ces prédicteurs, associés au STP, peuvent aider les cliniciens en réanimation à optimiser le dosage des bêtalactamines chez les patients en état critique. Cependant, l'absence de directives et la disponibilité réduite du STP constituent des obstacles à la mise en œuvre de telles stratégies.

Cette étude comporte certaines limites. L'absence de randomisation et d'aveugle complet complique l'établissement de relations causales définitives, et ne peut garantir l'absence de biais de sélection. D'autres biais, comme les biais de mesure, peuvent également affecter les résultats, malgré des contrôles de qualité rigoureux. Cependant cette étude se voulait pragmatique et au plus proche des pratiques cliniques quotidiennes pour optimiser les résultats en conditions réelles. Un effet centre est possible en raison de la variabilité des pratiques entre les centres, ce qui peut limiter la comparabilité et la généralisation des résultats. Pour diminuer cet effet, les cohortes 2 et 3 ont été conçues pour comparer le même service avant et après l'introduction du STP. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus en regroupant les cohortes. La taille réduite de l'échantillon analysé peut avoir limité la puissance statistique pour le critère de jugement principal et certains critères de jugements secondaires. Cependant, un résultat significatif dans un petit échantillon peut indiquer un effet majeur, tandis que s'il faut un grand échantillon pour montrer un effet significatif, son importance sera proportionnelle à sa gravité, afin de justifier la mise en œuvre du STP systématique. Une étude de plus grande ampleur reste nécessaire à ce jour.

V. Conclusion

Bien que la fréquence d'atteinte des concentrations cibles de bêtalactamines ne soient pas améliorée par le STP, les résultats de cette étude permettent d'identifier un intérêt potentiel du STP pour limiter les complications neurologiques et le risque de surdosage dans la population des patients présentant une insuffisance rénale.

Pour renforcer ces conclusions, des études supplémentaires, idéalement randomisées et avec des échantillons plus larges, sont nécessaires. De plus, une évaluation des impacts économiques et logistiques de l'intégration du STP pourrait encourager son adoption généralisée.

VI. Références

1. 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.
2. 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.
3. 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):1284–1289.
4. 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):344–353.
5. 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/>.
6. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):1-10.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Simonsen GS. Antimicrobial resistance surveillance in Europe and beyond. *Eurosurveillance.* 18 oct 2018;23(42):1800560.
11. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci.* mars 2018;6(1):1.

12. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 12 août 2015;5(1):21.
13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Johnson HC, Walker AE. INTRAVENTRICULAR PENICILLIN: A NOTE OF WARNING. *J Am Med Assoc*. 27 janv 1945;127(4):217-9.
29. 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.
30. Lamothe 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.
31. 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>
32. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 8 mars 2016;86(10):963-71.
33. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):381-93.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990;74:63-70.
40. Turnidge JD. The Pharmacodynamics of β -Lactams. *Clin Infect Dis.* 1 juill 1998;27(1):10-22.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Infostab - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Infostab.php>
46. 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.
47. 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.
48. Jan Stašek, Filip Keller, Veronika Kočí, et al. Update on Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients—A Narrative Review

49. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for b-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France A. Charmillon , E. Novy , N. Agrinier , M. Leone , A. Kimmoun , B. Levy , B. Demore_ , J. Dellamonica , C. Pulcini
50. Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:249e53.
51. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT) Alan Abdulla, Annemieke Dijkstra, Nicole G. M. Hunfeld, Henrik Endeman, Soma Bahmany, Tim M. J. Ewoldt, Anouk E. Muller, Teun van Gelder, Diederik Gommers, and Birgit C. P. Koch¹
52. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations Marie F. Grill¹ & Rama K. Maganti²
53. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 405–25.
54. Shiraishi H, Ito M, Go T, Mikawa H. High doses of penicillin decreases [3H] flunitrazepam binding sites in rat neuron primary culture. *Brain Dev* 1993; 15: 356–61.

VII. Annexes

Appendice 1 : Protocole d'administration des bêtalactamines.

Bêtalactamines	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	6	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 4g Tazobactam - 4g Pipéracilline / 8H
Méropénème	2	4	2	1	2

CL_{CR} : clairance de la créatinine

Appendice 2 : Protocole des dosages des échantillons

Les prélèvements ont été réalisés au lit du patient sur un site différent du site d'injection de l'antibiothérapie. Ils ont été ensuite analysés au laboratoire de pharmacologie clinique du Pr. BLIN à la Timone.

Les tubes héparinés ont été transportés dans les 5 heures suivant le prélèvement du patient au laboratoire d'analyse, centrifugés pendant 10 min 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 suivi une extraction liquide-liquide par dichlorométhane. L'étalon choisi en interne comme standard pour les différentes bêtalactamines 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 µg/mL. La limite supérieure de linéarité validée était : 50 µg/mL pour le méropénème et 100 µg/mL pour les autres bêtalactamines. Si les concentrations observées étaient supérieures, l'échantillon était dilué avant d'être de nouveau analysé.

Appendice 3 : Seuils de toxicité des bêtalactamines

- Céfotaxime : 80 µg/ml
- Ceftazidime : 100 µg/ml
- Céfépime : 80 µg/ml
- Tazocilline : 120 µg/ml
- Méropénème : 26 µg/ml

En cas de dépassement de ce seuil de concentration toxique, une adaptation de posologie a été réalisée en sus de l'EEG réalisé de manière systématique à J4.

Dans le but d'évaluer le caractère prédictif de l'EEG sur l'apparition d'une neurotoxicité des bêtalactamines, un EEG en continu a été également systématiquement réalisé en cas d'observation de concentrations comprises entre 80 et 100% de la valeur du seuil de concentrations toxiques, soit :

- Céfotaxime : 60 µg/ml
- Ceftazidime : 80 µg/ml
- Céfépime : 60 µg/ml
- Tazocilline : 100 µg/ml
- Méropénème : 20 µg/ml

Appendice 4 : Traitement des données patients

Les deux services de réanimation de la Timone et de l'Hôpital Nord ont eu en charge la saisie des données de leurs patients à partir des documents sources. Chaque patient a été identifié par le numéro du service, son numéro d'observation, l'initiale de son nom et prénom. Ce numéro d'observation lui a été attribué lors de l'inclusion par ordre d'entrée dans l'essai.

La validation de la base de données a été assurée par le Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance).

Le logiciel permet d'extraire directement les données anonymisées sous forme de tableau Excel ; l'export et la transmission au Data manager ne peut avoir lieu qu'après monitoring. Des contrôles de cohérence ont été réalisés sur les données transmises avec le logiciel SAS selon le Plan data Management, préalablement validé.

Si des incohérences ont été détectées, des demandes de corrections (DCF) ont été envoyées aux investigateurs et la résolution des incohérences a été poursuivie jusqu'à ce que les corrections aient été saisies et validées.

Une revue des données a été réalisée afin de valider l'ensemble des données, notamment les codages, le statut des patients, les déviations majeures au protocole et les populations de l'étude, avec rédaction de comptes rendus (Rapport de data management).

La base de données SAS a été gelée une fois que toutes les corrections demandées aux investigateurs et décisions prises lors de la revue des données ont été intégrées. Le gel de base a eu lieu avant le début de l'analyse statistique et documenté dans l'attestation de gel.

Toute modification ultérieure des données devait faire l'objet d'une demande de dégel. La base de données de l'étude ainsi que l'historique de tous les changements ont été sauvegardés et conservés durant la durée légale d'archivage.

Appendice 5 : Procédures des CJS d'identification des facteurs :

1. De variabilité de la concentration plasmatique en bêtalactamines à J1

La concentration à J1 est dépendante de l'antibiotique car la posologie initiale administrée est définie uniquement par rapport à l'antibiotique prescrit. Ainsi, afin d'identifier les facteurs de variabilité de la concentration plasmatique en bêtalactamines à J1, deux régressions linéaires avec comme variables réponses :

- « Concentration à J1 / Posologie de l'antibiotique administré »
- « Concentration à J1 / CMI »

Le but est de rendre comparables les concentrations plasmatiques quel que soit l'antibiotique prescrit, les effectifs ne permettant pas de réaliser une analyse pour chaque antibiotique. La CMI permettra de prendre également en compte le fait qu'une infection soit documentée ou non ainsi que le germe incriminé, le cas échéant.

La sélection des variables incluses dans le modèle final a été réalisée parmi les facteurs ayant une p-valeur <0.20 en univarié, suivant une stratégie descendante à partir des facteurs de variabilité potentiels de la concentration plasmatique choisis parmi les variables relevées dans

l'étude à l'initiation sur la base des recommandations cliniques. Une stratégie ascendante a également été réalisée afin d'attester de la qualité de la sélection des variables. La variable Centre (Timone ou Nord) a été intégrée au modèle.

2. Prédicatifs de l'atteinte de la concentration cible à J1

Une régression logistique avec comme variable réponse « Atteinte de la concentration cible à J1 » a été réalisée. La sélection des variables incluses dans le modèle final a été réalisée parmi les facteurs ayant une p-valeur <0.20 en univarié, suivant une stratégie descendante à partir des facteurs de variabilité potentiels de la concentration plasmatique en bêtalactamines choisis parmi les variables relevées dans l'étude à l'initiation sur la base des recommandations cliniques. Une stratégie ascendante a également été réalisée afin d'attester de la qualité de la sélection des variables. La liste des facteurs explorés est la même que celle citée au paragraphe précédent.

3. En lien avec la présence d'une concentration sub-thérapeutique ou potentiellement toxique entre J1 et J7

Une régression logistique a été réalisée avec création de la variable « Cible non atteinte au moins une fois entre J4 et J7 » avec comme effets fixes : la cohorte (cohorte 1 vs 3), les facteurs démographiques, physiopathologiques, thérapeutiques, sélectionnés dans le modèle final. Le modèle inclut également la covariable « Atteinte de la cible à J1 ». La sélection des variables incluses dans le modèle final a été faite parmi les facteurs ayant une p-valeur <0.20 en univarié, suivant une stratégie descendante à partir des facteurs de variabilité potentiels de la concentration plasmatique choisis parmi les variables relevées dans l'étude à l'initiation sur la base des recommandations cliniques. Une stratégie ascendante a également été réalisée afin d'attester de la qualité de la sélection des variables.

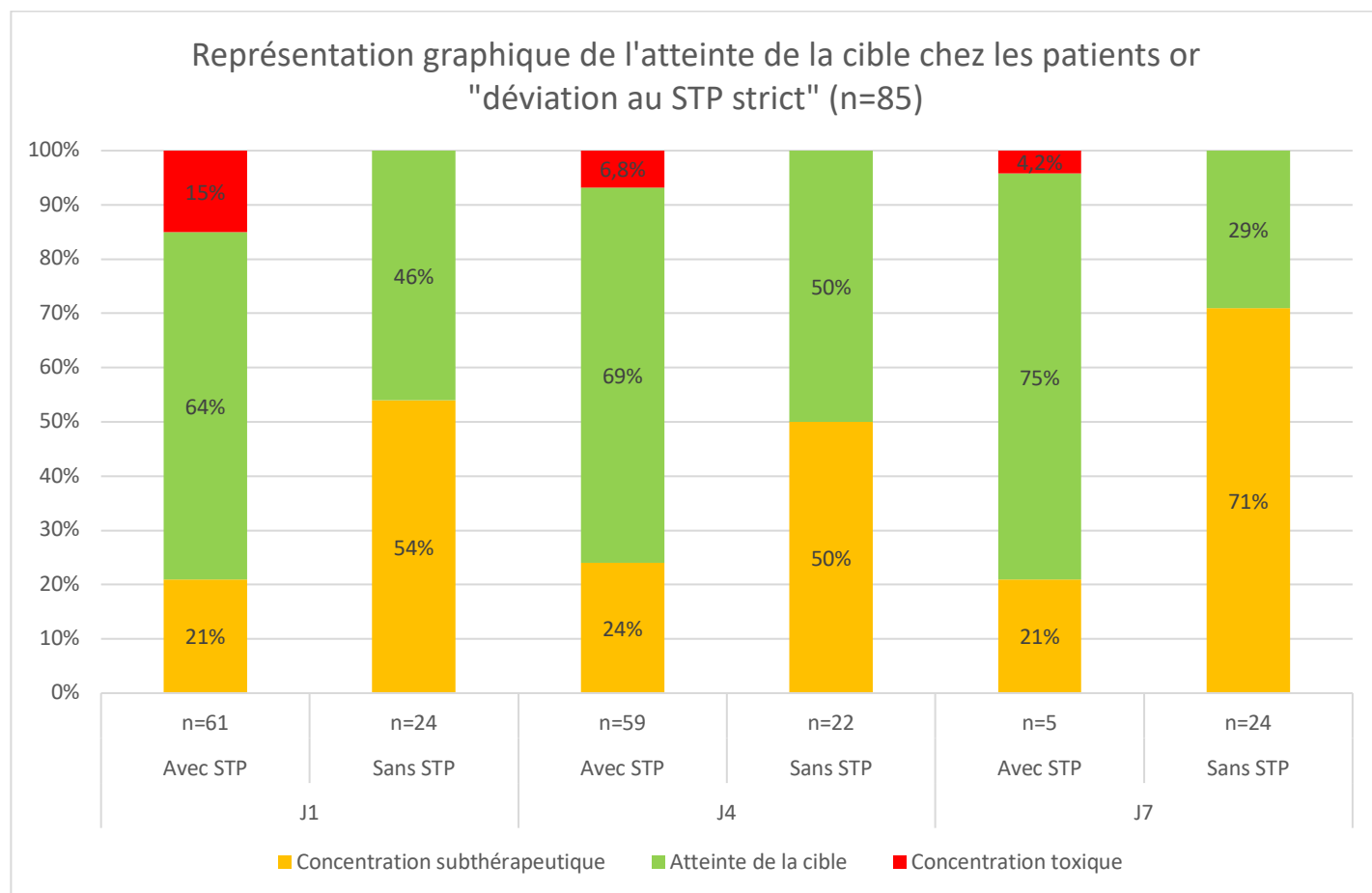
Table S1 : Concentration cible en IVSE et CMI retenu en probabiliste selon la bêtalactamine.

Bêtalactamine	Concentration cible	CMI
Céfépime	5-35 µg/mL	1 µg/mL (ECOFF Entérobactérie)
Céfotaxime	25-60 µg/mL	4 µg/mL (ECOFF S. aureus)
Céftazidime	40-80 µg/mL	8 µg/mL (ECOFF P. aeruginosa)
Tazocilline	80-160 µg/mL	16 µg/mL (ECOFF P. aeruginosa)
Méropénème	8-16 µg/mL	2 µg/mL (ECOFF P. aeruginosa)

Table S2 : Analyse descriptive des caractéristiques de la population d'analyse principale (n=103)

Caractéristiques	Cohortes				p-valeur
	Nord Sans STP, N = 24	Avec STP, N = 79	Timone Avec STP, N = 41	Nord Avec STP, N = 38	
Durée du traitement antibiotique (jours)	8 (4, 25)	9 (4, 51)	8 (4, 29)	9 (4, 51)	0.491
Clairance de la créatinine à J0 (ml/min)	68 (0, 113)	111 (7, 349)	137 (11, 349)	66 (7, 147)	0.043*
Créatininémie à J0					
<40 µmol/L	6 (26%)	14 (18%)	8 (20%)	6 (16%)	0.649
40-90 µmol/L	13 (57%)	44 (57%)	27 (68%)	17 (46%)	0.162
>90 µmol/L	4 (17%)	19 (25%)	5 (13%)	14 (38%)	0.028*

Figure S1 : Représentation graphique de l'atteinte de la cible chez les patients hors « déviation au STP strict » (n=85)



L'analyse supplémentaire a été réalisée sur les patients de population d'analyse principale (J1 et J4 et/ou J7) à l'exclusion des patients ne présentant pas d'adaptation de posologie malgré une concentration en dehors des cibles dans les cohortes avec STP « déviations strict au STP » (n=85). Le profil de ces patients était similaire à celui de la population totale d'analyse (n=172).

Figure S2 : Représentation graphique de l'atteinte de la cible chez les patients en « déviation au STP strict » * (n=23)

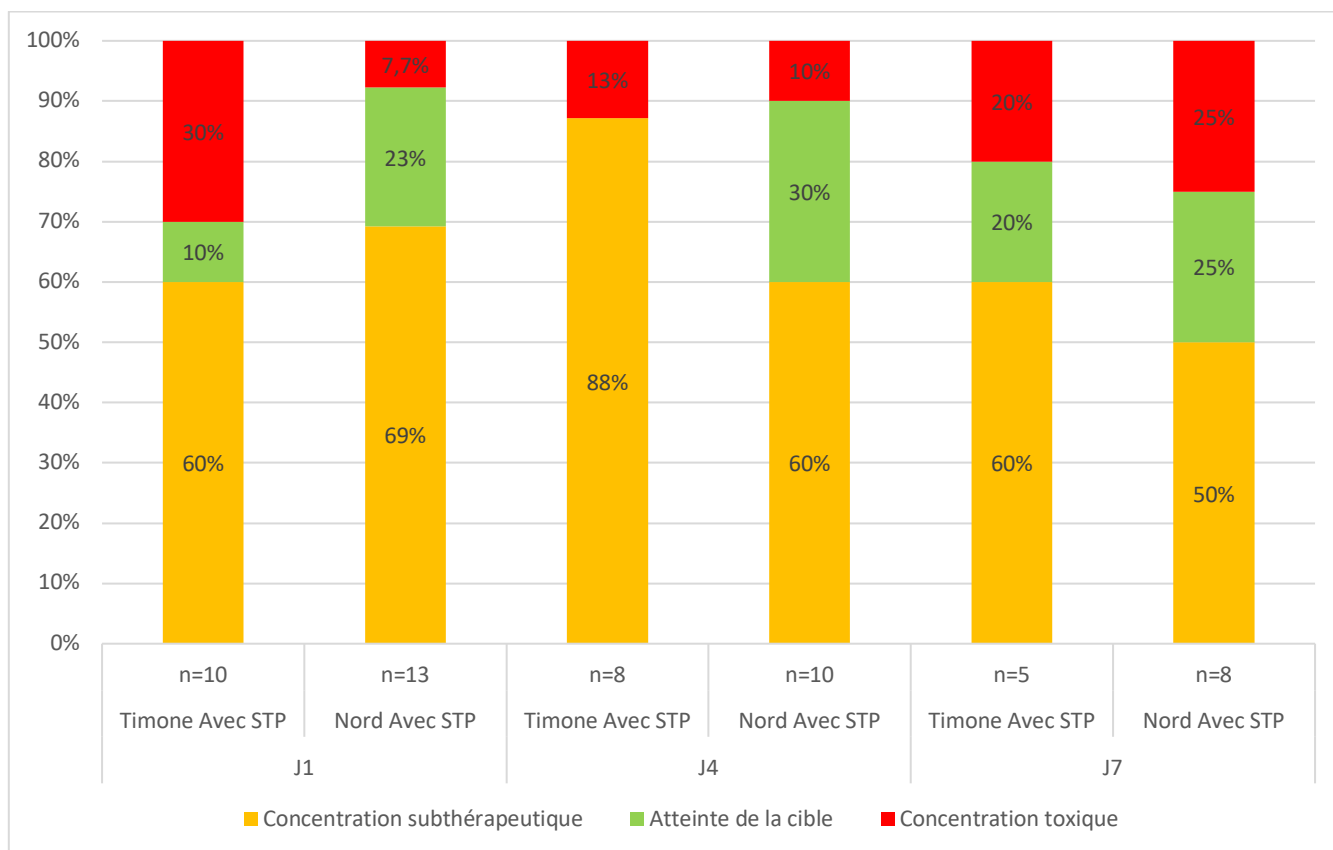
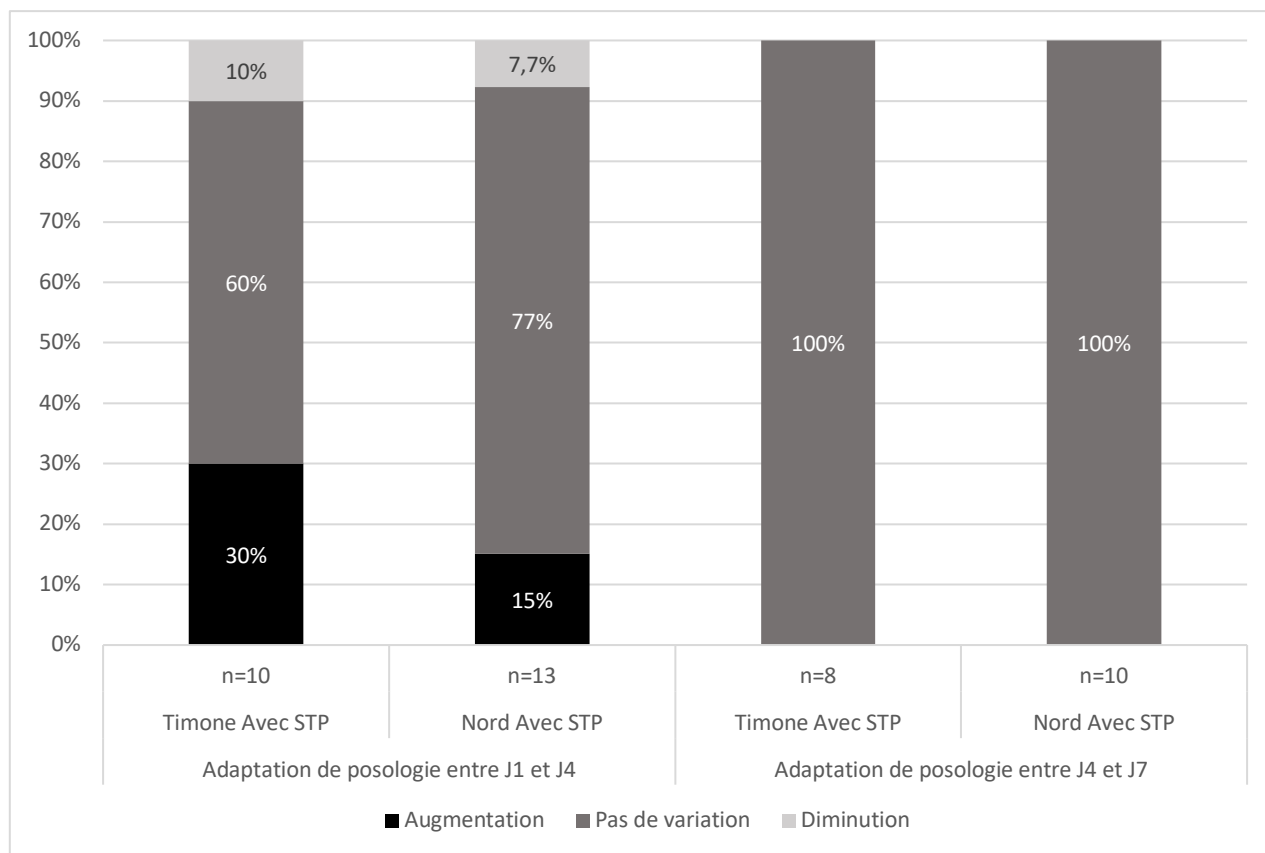


Figure S3 : Représentation graphique adaptation de posologie chez les patients en « déviation au STP strict » * (n=23)



*Patients en « déviation au STP strict » = patients n'ayant pas bénéficié d'adaptation de posologie malgré une concentration en dehors des cibles dans les cohortes avec STP à J4 et/ou J7.

Table S3 : GEE Y = Atteinte de la concentration cible à J4 ou J7 (n=83) avec documentation et créatininémie

	OR [IC 95%]	p-valeur
STP (oui)	1.30 [0.29 ; 5.85]	0.731
Centre (Timone)	2.43 [0.64 ; 9.22]	0.193
Concentration cible à J1 (oui)	6.09 [2.06 ; 18.00]	0.001
Temps (J7)	1.80 [0.28 ; 11.45]	0.535
Documentation (oui)	3.82 [1.28 ; 11.46]	0.017
Créatininémie (μmol/L) réf : [50-100[
< 50	1.13 [0.34 ; 3.78]	0.840
[100-150[0.40 [0.05 ; 2.98]	0.375
>= 150	1.87 [0.32 ; 11.45]	0.486
STP*Temps	1.03 [0.13 ; 8.10]	0.976

Table S4 : Analyses secondaires (n=172)

Caractéristiques	Cohorte Sans STP, N = 60	Cohortes Avec STP, N = 112	p-valeur
ICU free Days	11 (0, 28)	10 (0, 28)	0.3
Patient vivant à J14	52 (87%)	94 (85%)	0.5
à J28	47 (78%)	30 (2, 202)	0.3
Durée du séjour en réanimation (jour)	5 (1, 25)	8 (1, 51)	0.7
Patient sous ventilation mécanique à J1	42 (70%)	87 (78%)	0.4
à J4	34 (57%)	74 (69%)	0.2
à J7	24 (41%)	59 (58%)	0.05
à J14	12 (23%)	42 (42%)	0.004

Table S5 : Régression linéaire modèle final (multivarié) Y= Concentration à J1 / Posologie de l'antibiotique (n=150)

	β [CI 95%]	p-value
Creatinine serum ($\mu\text{mol/L}$) ref : [50-100[
< 50	-2.62 [-4.58 ; -0.67]	0.007
[100-150[2.07 [-0.66 ; 4.66]	0.126
\geq 150	7.01 [5.84 ; 10.30]	<0.001
Age ref: < 40		
[40-60[2.00 [-0.68 ; 4.69]	0.143
[60-80[2.72 [0.09 ; 5.35]	0.042
\geq 80	9.11 [3.68 ; 14.55]	0.001
Antibiotic at baseline ref: pipéracilline		
Cefepim	8.40 [5.49 ; 11.32]	<0.001
Cefotaxim	-0.12 [-1.94 ; 1.69]	0.892
Ceftazidim	1.70 [-1.51 ; 4.92]	0.296
Meropenem	1.28 [-1.75 ; 4.31]	0.406
Body surface area	-4.33 [-7.87 ; -0.78]	0.017
Sex (female)	2.60 [0.81 ; 4.39]	0.005
Center (Timone)	1.39 [-0.35 ; 3.13]	0.117

$R^2=0.505$

Table S6 : Régression linéaire modèle final (multivarié) Y= Concentration à J1 / CMI (n=156)

	β [IC 95%]	p-valeur
Posologie en bêtalactamine	-2.586 [-5.0305; -0.1410]	0.038
Centre (Nord)	-23.122 [-50.215 ; 3.971]	0.094

$R^2 : 0.0669$

Table S7 : Régression linéaire modèle final (multivarié) Y= Concentration à J1 / CMI (n=156)

	β [IC 95%]	p-valeur
Dose bolus bêtalactamine	5.855 [-24.527;-1.394]	0.028
Centre (Nord)	-25.191 [-51.515;1.133]	0.061

R² : 0.0700

Table S8 : Régression logistique modèle final (multivarié) Y= Atteinte de la cible à J1 (n=155)

	OR [IC 95%]	p-valeur
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) réf : [50-100[
< 50	1.04 [0.87 ; 1.25]	0.652
[100-150[1.09 [0.84 ; 1.42]	0.521
≥ 150	1.43 [1.14 ; 1.79]	0.002
Bactérie Gram négatif (oui)	1.21 [1.03 ; 1.42]	0.021
Centre (Nord)	0.97 [0.82 ; 1.15]	0.699

L'analyse en univarié portait sur l'ensemble des patients pour lesquels le dosage à J1 était disponible soit n=161 patients. L'analyse multivariée a intégré l'ensemble des patients pour lesquels les variables retenues dans le modèle final ne présentaient pas de données manquantes soit n=155.

Table S9 : Régressions logistiques Y= Cible non atteinte (au moins une fois) en univarié (n=79)

	β [IC 95%]	p-valeur
Antibiotique à J0 (réf : pipéracilline)		
Céfépime	3.6364 [0.8379;19.6602]	0.100
Céfotaxime	2.3182 [0.7806; 7.1820]	0.135
Ceftazidime	1.3636 [0.3086;6.0749]	0.678
Méropénème	2.0455 [0.2913;17.6160]	0.472
Posologie en bêtalactamine	0.9397 [0.8546; 1.0304]	0.189
Dose bolus bêtalactamine	0.7519 [0.4827;1.1502]	0.194

Cette analyse a porté sur les cohortes 1 et 3 et sur la population incluse dans l'analyse principale car elle a nécessité d'avoir un dosage à J1 et à J4 et/ou J7 (n=79). La variable « Cible non atteinte au moins une fois entre J4 et J7 » a été créée telle que la cible n'a pas été atteinte au moins une fois à J4 ou à J7 (oui/non). Si un des deux dosages (J4 ou J7) était manquant alors la variable prend la valeur du dosage disponible.

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.

Résumé

Introduction : Les complications infectieuses en réanimation sont un problème de santé publique majeur. Les bêtalactamines représentent entre 60 et 70% des antibiotiques consommés au sein de nos services de réanimation en France. Des études préliminaires ont montré que plus d'un tiers des patients n'atteignaient pas les concentrations cibles en bêtalactamines, malgré une administration par perfusion continue. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) protocolisé et systématique pour optimiser le traitement antibiotique en réanimation.

Matériel et Méthodes : Cette étude prospective bi-centrique comparative interventionnelle non randomisée a été menée sur 172 patients de réanimation traités par perfusion intraveineuse continue de cinq bêtalactamines (mêropénème, piperacilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime). La cible PK/PD était une concentration libre supérieure à quatre fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe incriminé pendant toute la durée du traitement. Les concentrations plasmatiques ont été mesurées à J1, J4 et J7. Un groupe de patient recevait un STP systématique contrairement au groupe contrôle. Le critère de jugement principal était de comparer la proportion de patients présentant des concentrations en dehors des cibles thérapeutiques (sous ou surdosage) de bêtalactamines administrées par perfusion continue en fonction de la mise en place ou non du STP. Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation de l'impact du STP sur des marqueurs cliniques (mortalité, durée de séjour en réanimation, Sepsis-related Organ Failure Assessment ou SOFA), sur la survenue d'une neurotoxicité, l'identification des facteurs de variabilité de la concentration en bêtalactamines à J1 ainsi que l'identification des facteurs en lien avec la présence d'une concentration toxique.

Résultats : Un total de 172 patients a été évalué. Aucune différence n'était mise en évidence concernant l'atteinte des concentrations cibles en fonction du STP. Une atteinte des concentrations cibles dès J1 permettait une meilleure atteinte des cibles à J4 et J7 ($p < 0,001$). Plusieurs facteurs étaient associés à un défaut d'atteinte de la concentration cible à J1 : la créatininémie, l'âge, l'antibiotique prescrit, la surface corporelle et le sexe. La présence d'une concentration toxique était significativement associée à une neurotoxicité ($p = 0,012$) et à l'apparition d'une insuffisance rénale ($p = 0,006$).

Conclusion : Cette étude souligne l'intérêt de s'orienter vers une personnalisation plus poussée de la posologie dès l'initiation d'un traitement par bêtalactamines chez les patients en réanimation, permettant de prévenir des effets secondaires neurologiques et néphrologiques.

Mots clés : Bêtalactamines, Suivi Thérapeutique Pharmacologique, Réanimation, Neurotoxicité, Toxicité Antibiotique, Insuffisance Rénale

Abstract

Introduction : Infectious complications in intensive care units are a major public health issue. Beta-lactams account for 60 to 70% of the antibiotics used in our intensive care units in France. Preliminary studies have shown that more than a third of patients do not reach the target concentrations of beta-lactams, despite administration through continuous infusion. The objective of this work is to evaluate the impact of a systematic and protocolized Therapeutic Drug Monitoring (TDM) to optimize antibiotic treatment in intensive care units. **Methods** : This prospective, non-randomized, bicentric comparative interventional study was conducted on 172 intensive care patients treated with continuous intravenous infusion of five beta-lactams (meropenem, piperacillin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime). The PK/PD target was a free concentration greater than four times the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the implicated pathogen for the entire duration of the treatment. Plasma concentrations were measured on days 1, 4, and 7. One group of patients received systematic TDM, while the control group did not. The primary endpoint was to compare the proportion of patients with beta-lactam concentrations outside the therapeutic targets (under or overdosing) depending on whether TDM was implemented. Secondary objectives included evaluating the impact of TDM on clinical markers (mortality, length of ICU stay, Sepsis-related Organ Failure Assessment or SOFA score), the neurotoxicity occurrence, identifying factors affecting beta-lactam concentration variability on day 1, and identifying factors associated with toxic concentrations. **Results** : A total of 172 patients have been included. No difference has been identified regarding the achievement of target concentrations between cohorts with and without TDM. Reaching target concentrations at D1 allows better achievement of targets concentrations at J4 and J7 ($p < 0.001$). Several factors are associated with a variation of concentration at D1 : creatinine serum, age, the prescribed antibiotic, body surface area and sex. A toxic concentration is associated with EEG neurotoxicity ($p = 0.012$) and the development of renal failure ($p = 0.006$). **Conclusion** : This study highlights the interest of moving towards a better dosage personalization from initiation of a treatment with beta-lactams antibiotics in ICU patients, like preventing neurological and nephrological side effects.

Keywords : Beta-lactams, Therapeutic Drug Monitoring, Intensive Care, Neurotoxicity, Antibiotic Toxicity, Renal Failure