

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Présentation et analyse des résultats de l'étude prospective multicentrique BLOBSSS, portant sur l'évaluation de l'exposition de patients obèses septiques à quatre bêta-lactamines à large spectre.**

Présentée et soutenue publiquement le 16/09/2022 à 14h

Salle de thèse du Pôle Recherche

**par Pauline ROYET**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Lucile DEBAECKER**

**Madame le Docteur Justine LEMTIRI**

**Monsieur le Docteur Hugues GEORGES**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK**

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>1</b>
<b>SOMMAIRE</b>	<b>7</b>
<b>INDEX DES FIGURES</b>	<b>9</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX</b>	<b>10</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE I : OBÉSITÉ, BÊTA-LACTAMINES ET PROBLÉMATIQUES ASSOCIÉES DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS GRAVES EN RÉANIMATION</b>	
<b>A. Obésité: définition, épidémiologie et pharmacologie</b>	<b>14</b>
1. Définition	14
2. Épidémiologie	14
a) Dans le monde	14
b) En France	15
3. Modifications pharmacologiques chez le patient obèse septique	16
a) Modifications de la clairance des médicaments	17
b) Modifications du volume de distribution (Vd)	17
<b>B. Bêta-lactamines, pharmacologie et adaptations posologiques</b>	<b>18</b>
1. Différentes classes de bêta-lactamines	18
2. Pharmacologie des bêta-lactamines	18
a) Concept pharmacologique des antibiotiques	18
b) Pharmacologie des bêta-lactamines	19
c) Toxicité des bêta-lactamines en soins critiques	20
<b>C. Infections sévères en réanimation</b>	<b>20</b>
1. Définition	20
2. Obésité et réanimation	21
3. Antibiothérapie des infections sévères	21
a) Enjeux	21
b) Moyens recommandés	21
4. Modifications pharmacologiques	22
a) Modifications de la clairance	22
b) Modifications du volume de distribution	22
5. Adaptation posologique des bêta-lactamines chez l'obèse septique	23
a) Contexte	23
b) Vers une adaptation posologique	24

## **PARTIE II : ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DE PATIENTS OBÈSES SEPTIQUES À QUATRE BÊTA-LACTAMINES À LARGE SPECTRE**

<b>A. Objectif</b>	<b>25</b>
<b>B. Méthodologie</b>	<b>25</b>
1. Élaboration du protocole d'étude	25
2. Population concernée	25
a) Critères d'inclusion	25
b) Critères d'exclusion	26
3. Critères de jugement	26
a) Critère de jugement principal	26
b) Critères secondaires	26
4. Durée et modalités d'organisation de la recherche	27
a) Durée de la recherche	27
b) Information des participants	27
c) Déroulement pratique de la recherche	27
5. Analyse des données	28
<b>C. Résultats</b>	<b>29</b>
1. Descriptif de la population et impact des paramètres susceptibles d'influencer les concentrations cibles	29
2. Evolution de l'infection et devenir des patients selon l'atteinte ou non des cibles de concentration	42
<b>D. Discussion</b>	<b>46</b>
1. Analyse des résultats obtenus au regard des données existantes	46
a) Critère de jugement principal	46
b) Critères de jugement secondaires	47
c) Disponibilité des dosages et perspectives	50
2. Limites méthodologiques	50
a) Concentrations sériques/concentrations tissulaires	50
b) Nombre de dosages	51
c) Hétérogénéité et petite taille de l'échantillon	51
d) Population cible	51
e) Choix des molécules et de la CMI de référence	51
f) Evolution de l'infection et devenir du patient	52
3. Difficultés de mise en place	52
a) Contraintes réglementaires liées à la rédaction du protocole	52
b) Difficultés organisationnelles	52
c) Difficultés liées au recrutement	53
4. Perspectives	53
<b>CONCLUSION</b>	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>59</b>

## INDEX DES FIGURES

Figure 1: Evolution de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2020 en France (d'après l'étude Obépi-Roche) (4)

Figure 2: Zoom sur l'évolution de la prévalence de l'obésité et de l'obésité massive en France entre 1997 et 2020 (d'après l'étude Obépi-Roche) (4)

Figure 3: prévalence (%) de l'obésité dans les 16 départements de France métropolitaine couverts par l'étude Obépi-Roche (4)

Figure 4: impact de l'obésité sur les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques d'après Al-Dorzi et al. (7)

Figure 5 : modifications de la courbe de concentrations en fonction du temps pour (a)  $V_d$  augmenté, (b)  $Cl_T$  augmentée, (c)  $Cl_T$  diminuée et (d) CMI augmentée, d'après Roberts et al. (55)

Figure 6: Évolution des concentrations de bêta-lactamines en fonction du temps selon le mode d'administration. Les perfusions prolongées et continues permettent de maximiser le temps pendant lequel la concentration est au-dessus de la CMI et d'optimiser l'atteinte des objectifs PK-PD (23)

Figure 7: Effet des altérations physiopathologiques des patients de réanimation sur la pharmacocinétique des bêta-lactamines. Les patients de réanimation font l'objet de multiples évolutions cliniques et biologiques amenant à des modifications des paramètres pharmacocinétiques notamment la clairance et le volume de distribution et altérant toutes les étapes de pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisation et élimination (23).

Figure 8 : approche future de l'optimisation du suivi thérapeutique des médicaments et de l'utilisation de logiciels de dosage en soins critiques d'après Roberts et al. (53)

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: seuils d'IMC et statuts nutritionnels selon l'OMS et HAS

Tableau 2: critères de sepsis / choc septique selon la définition SCCM / ESICM de 2016

Tableau 3: caractéristiques des patients inclus et impact sur l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps prédéterminé selon la molécule.

Tableau 4: foyers infectieux

Tableau 5: impact des caractéristiques liées à l'infection sur l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps prédéterminé selon la molécule.

Tableau 6: données microbiologiques

Tableau 7: impact des facteurs liés à l'administration de l'antibiothérapie sur l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant.

Tableau 8: impact des facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant.

Tableau 9: impact de l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant sur l'évolution de l'infection

## **TABLE DES ANNEXES**

Annexe 1: modalités de calcul du score SOFA (d'après Vincent *et al.*)

Annexe 2: avis favorable du CPP EST I

Annexe 3: avis favorable du CCP EST I après amendement

Annexe 4: récépissé de déclaration CNIL

Annexe 5: lettre d'information à destination du patient

Annexe 6: lettre d'information à destination de la personne de confiance

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABW : poids ajusté (Adjusted Body Weight)

ARC : Attaché de Recherche Clinique

AUC : aire sous la courbe (Area Under the Curve)

C1G : céphalosporine de 1ère génération

C2G : céphalosporine de 2ème génération

C3G : céphalosporine de 3ème génération

CAZ : ceftazidime

CEF : céfépime

Cl : Clairance

Cl<sub>Cr</sub> : Clairance de la Créatinine

Cl<sub>T</sub> : Clairance Totale

CH : centre hospitalier

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

C : concentration

C<sub>max</sub> : concentration au pic

C<sub>min</sub> : concentration résiduelle

C<sub>ss</sub> : concentration à l'équilibre

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ESICM : European Society of Intensive Care Medicine

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

ECOFF : Epidemiological Cut-off

F<sub>c</sub> : Facteur de Correction

HAS : Haute Autorité de Santé

IBW : poids idéal (Ideal Body Weight)

IMC : Indice de Masse Corporelle

IC : intervalle de confiance

ISF : interstitial fluid

MEM : méropénème

MEWS : Modified Early warning Score

MOPS : Acide 3-(N-morpholino) propane sulfonique

NEWS : National Early Warning Score

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PK/PD : pharmacocinétique/pharmacodynamique

SAP : Seringue Auto Pulsée

SCCM : Society of Critical Care Medicine

SFAR : Société française d'anesthésie réanimation

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

qSOFA : quick SOFA

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

T : temps

T<sub>1/2</sub> : demi vie

TBW : poids réel (Total Body Weight)

TZP : pipéracilline-tazobactam

V<sub>d</sub> : Volume de Distribution

%ft : intervalle de temps

# INTRODUCTION

L'obésité représente un enjeu majeur de santé publique de par la forte augmentation de sa prévalence dans le monde. Devant cette épidémie, il devient nécessaire d'adapter les pratiques cliniques afin de faire face aux problématiques associées à la prise en charge des patients obèses.

La question de l'adaptation des posologies représente l'une de ces problématiques : en effet, l'obésité entraîne de nombreuses modifications du comportement pharmacocinétique des médicaments. Il n'existe cependant que peu de données à ce sujet, particulièrement dans le domaine de l'infectiologie.

Les bêta-lactamines à large spectre sont des antibiotiques très utilisés dans le traitement des infections en réanimation. Dans ce type d'unité de soin, les germes ciblés peuvent présenter des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) élevées, et nécessiter des concentrations sanguines importantes en antibiotique. L'atteinte de concentrations sanguines efficaces et leur maintien pendant un délai suffisant constituent des facteurs déterminants du succès d'un traitement par bêta-lactamines. L'importance d'une exposition adéquate est majeure au début du traitement, quand les patients souffrent d'un inoculum bactérien élevé. Cependant, chez les sujets obèses atteints d'infections sévères, l'addition des effets liés à l'obésité et au sepsis (ou choc septique) rend difficile la prédiction du comportement pharmacocinétique des anti-infectieux.

Des posologies d'antibiotiques inadaptées peuvent conduire à des effets toxiques, à un échec du traitement, voire à favoriser l'émergence de souches résistantes. Face à ces risques, il apparaît souhaitable de renforcer les connaissances concernant l'exposition des patients obèses septiques aux anti-infectieux, afin de permettre l'optimisation de leur prise en charge.

Ce travail s'intéresse aux données existantes sur ces problématiques, puis à l'exposition de patients obèses septiques ou en choc septique à quatre bêta-lactamines large spectre (pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème) après les 24 premières heures de traitement, au travers d'une étude clinique prospective observationnelle et multicentrique.

# PARTIE I : OBÉSITÉ, BÊTA-LACTAMINES ET PROBLÉMATIQUES ASSOCIÉES DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS GRAVES EN RÉANIMATION

## A. Obésité: définition, épidémiologie et pharmacologie

### 1. Définition

L'Organisation mondiale de la santé définit le surpoids et l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. »

L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille, couramment utilisé pour estimer le surpoids et l'obésité chez les populations et les individus adultes. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup>.

L'IMC est corrélé à la quantité de masse adipeuse et c'est la mesure la plus utile pour évaluer le surpoids et l'obésité au niveau de la population. Il s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte. Il doit toutefois être considéré comme une indication approximative car, au niveau individuel, il ne correspond pas nécessairement à la même masse grasseuse selon les individus.

L'OMS définit le surpoids par un IMC égal ou supérieur à 25kg/m<sup>2</sup> et l'obésité par un IMC égal ou supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> (tableau 1). (1)

**Tableau 1: seuils d'IMC et statuts nutritionnels selon l'OMS et HAS.(2)**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Statut nutritionnel
<18,5	Insuffisance pondérale
18,5 - 24,9	Corpulence normale
25,0 - 29,9	Surpoids
30,0 - 34,9	Obésité grade I - modérée
35,0 - 39,9	Obésité grade II - sévère
≥ 40	Obésité grade III - morbide

### 2. Épidémiologie

#### a) **Dans le monde**

A l'échelle mondiale, la prévalence de l'obésité suit une forte augmentation depuis ces dernières années, selon le rapport de l'OMS en 2016, elle aurait presque triplé entre 1975 et 2016, jusqu'à atteindre les proportions d'une pandémie. En effet, en 2016, 13% des adultes du monde étaient obèses, soit 650 millions de personnes avec une surreprésentation chez la femme avec 15% contre 11% d'obèses chez l'homme. (1)

En Europe, 2/3 des adultes présentent un surpoids ou de l'obésité. Les premières statistiques disponibles indiquent que la pandémie de COVID-19 a aggravé le problème de l'obésité. (2)

## b) En France

En France, il existe 3 grandes cohortes visant à estimer la prévalence de l'obésité et ayant des résultats cohérents les uns par rapport aux autres. Il s'agit des cohortes Constance, Esteban et Obépi-Roche qui contiennent les résultats les plus récents. (3–5)

La prévalence de l'obésité en 2020 était estimée à 17,0% selon l'enquête épidémiologique Obépi-Roche (soit +13% depuis 2012) et la prévalence de l'obésité massive à 2,0% (soit +66% depuis 2012) (figure 1 et 2).

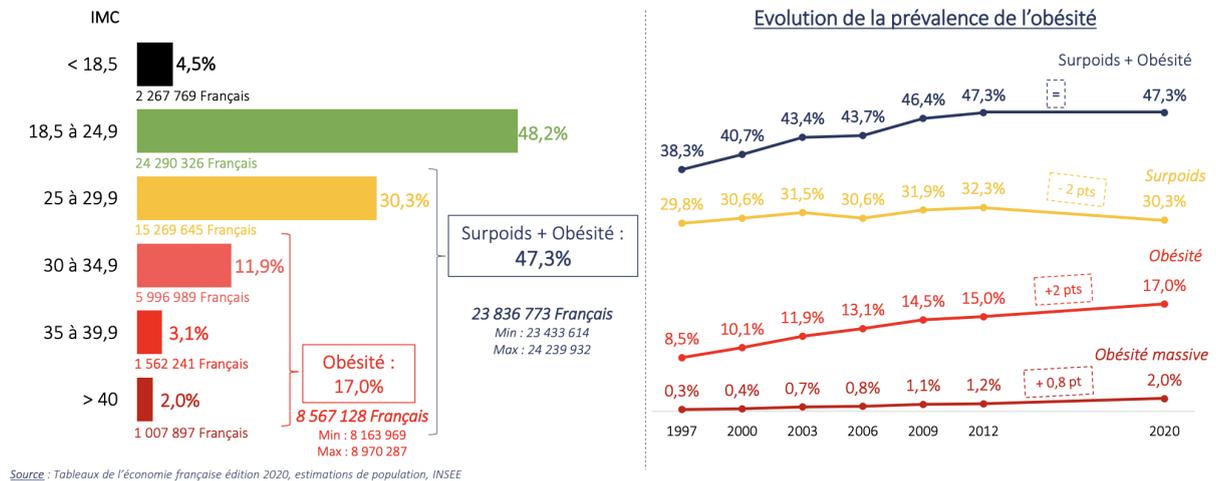


Figure 1: Evolution de la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2020 en France (d'après l'étude Obépi-Roche) (4)

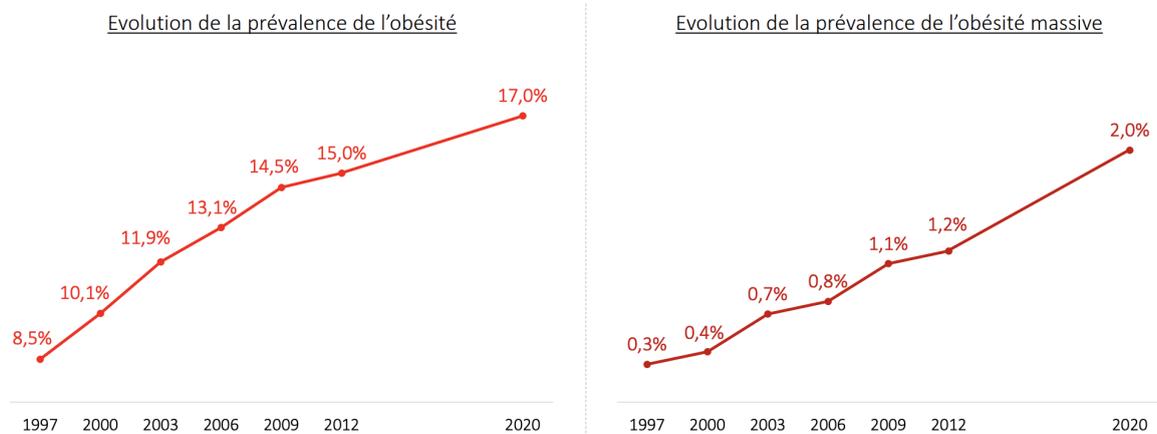


Figure 2: Zoom sur l'évolution de la prévalence de l'obésité et de l'obésité massive en France entre 1997 et 2020 (d'après l'étude Obépi-Roche) (4)

A un niveau régional, la prévalence de l'obésité est la plus forte dans les Hauts de France où sa prévalence atteint 22,1% (figure 3).

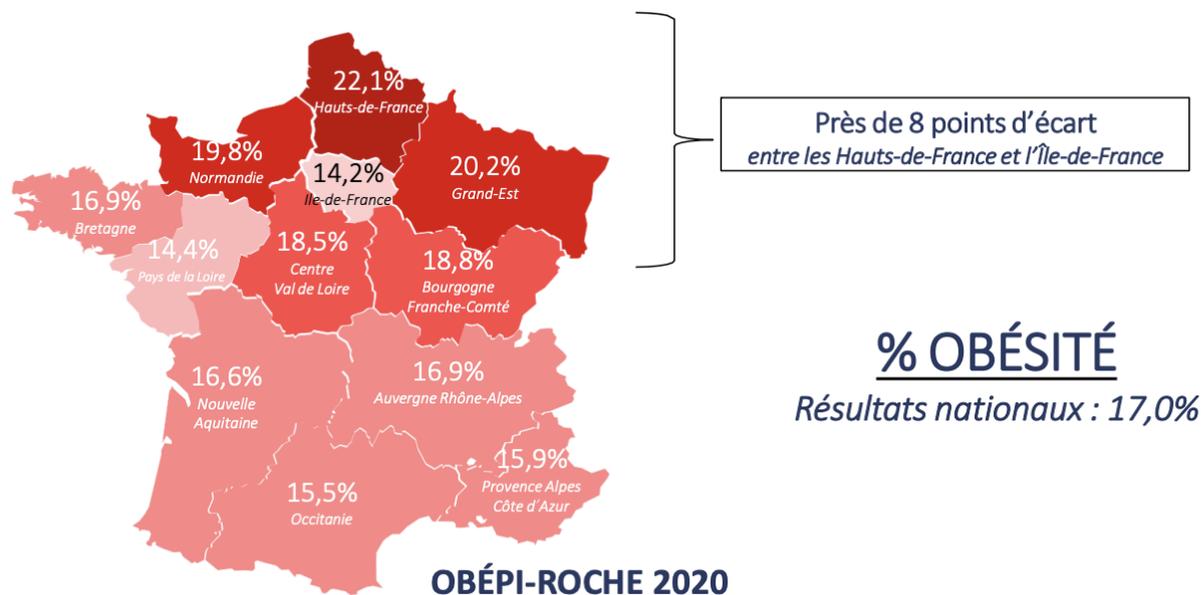


Figure 3: prévalence (%) de l'obésité dans les 16 départements de France métropolitaine couverts par l'étude Obépi-Roche (4)

Par ailleurs, l'étude Obépi-Roche met en évidence une prévalence plus élevée chez la femme, chez le sujet de plus de 35 ans, chez les ouvriers et les employés, soit une relation inversement proportionnelle entre l'obésité et le niveau de revenus.

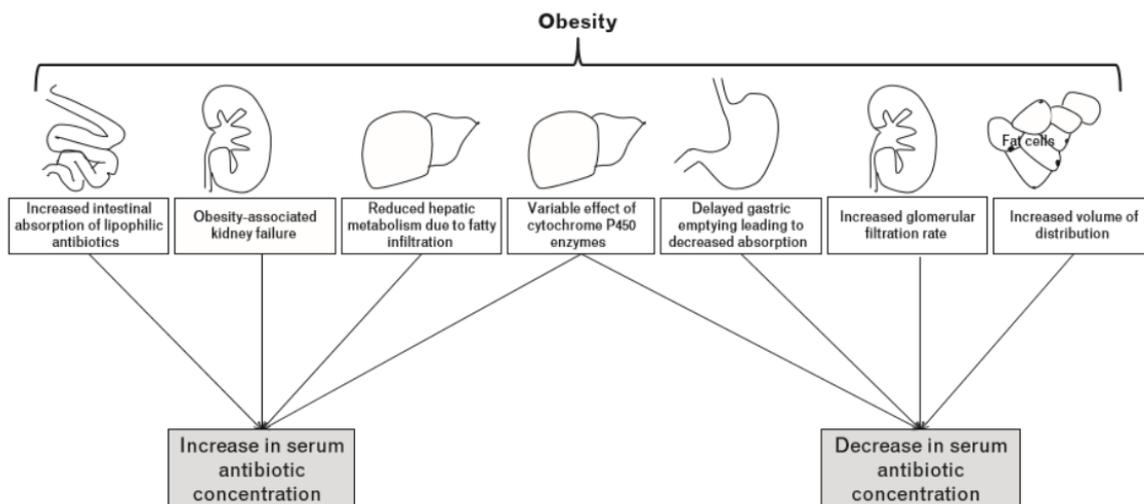
La cohorte Constance retrouvait des résultats significatifs en 2016 avec une obésité 4 fois plus élevée chez les personnes sans diplôme que chez les personnes avec un bac+5 (30% vs. 7%). (3)

### 3. Modifications pharmacologiques chez le patient obèse septique

Chez l'obèse, le remaniement de la composition corporelle est associé à des modifications du volume sanguin, du débit cardiaque, des fonctions rénales et hépatiques avec pour conséquence, une potentielle baisse ou majoration de la concentration plasmatique des antibiotiques (figure 4).

Les modifications physiopathologiques du sepsis (fuite capillaire, augmentation ou baisse de la clairance rénale) associées aux modifications caractéristiques chez l'obèse peuvent entraîner une baisse ou une augmentation du volume de distribution et de la clairance des antibiotiques. Ces variabilités sont aussi bien inter, qu'intra individuelles.(7)

Il est par ailleurs à noter que même si l'IMC définit l'obésité, l'augmentation du poids réel, quel que soit l'IMC, peut aussi avoir un impact sur ces paramètres.



*Figure 4: impact de l'obésité sur les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques d'après Al-Dorzi et al. (7)*

### **a) Modifications de la clairance des médicaments**

La clairance (Cl) des médicaments représente la capacité fonctionnelle de l'organisme à métaboliser et excréter un médicament. La clairance est corrélée au poids maigre plutôt qu'au poids adipeux, car le tissu adipeux a peu d'activité métabolique.

D'après Barras et Legg, le ratio de la masse maigre par rapport à la masse grasse pour un sujet de poids normal est d'environ 4/1 ; chez le sujet obèse, il diminue à 3/2, du fait de l'augmentation du pourcentage de tissus adipeux et la diminution des pourcentages d'eau totale et de masse maigre. (6)

Il est admis que chez le patient obèse en bonne santé, la clairance rénale est plutôt augmentée, on parlerait de glomérulomégalie ou glomérulopathie relative à l'obésité. Cependant, les patients obèses âgés auraient plus de risque de développer une néphropathie avec globalement une baisse de la clairance rénale des médicaments. Cependant, il n'existe aujourd'hui pas de modèle pharmacologique permettant de réaliser une corrélation entre le poids du patient et la clairance des médicaments.(7)

La clairance des médicaments et notamment celle des bêta-lactamines peut aussi être augmentée ou diminuée en service de soins critiques comme nous le verrons par la suite. (8),(9)

La clairance hépatique est majoritairement faite par les cytochromes P450, dont certains voient leur activité augmenter en cas d'obésité. Cependant, la différence entre obèse et non obèse reste théoriquement minimale, même si cette clairance exacte reste inconnue.

Il en est de même pour la phase II du métabolisme hépatique. On peut alors supposer une tendance à une clairance hépatique plus élevée chez le patient obèse, sans vraiment pouvoir cependant en tirer de conclusion, car il existe une grande hétérogénéité selon les patients et les molécules. (10)

### **b) Modifications du volume de distribution (Vd)**

Il représente la répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme.

Le volume de distribution (Vd) est lié aux aspects structurels du corps, de l'équilibre entre les formes libres et liées, au flux sanguin régional.

La distribution des médicaments dépend de leur caractère hydrophile ou lipophile avec une plus grande diffusion des molécules lipophiles chez les patients obèses du fait de la plus grande quantité d'adipocytes. Cela

dit, le tissu graisseux étant constitué à 30% d'eau, la distribution des molécules hydrophiles peut également être altérée. (10–12)

Il existe également une augmentation du débit cardiaque et du débit hépatique chez l'obèse.

Connaître la composition corporelle exacte en masse grasse et en masse maigre (par hydrodensitométrie, impédance électrique...) serait plus appropriée mais non disponible en pratique courante. Il est convenu d'utiliser plutôt des calculateurs de poids. (10)

Considérant une augmentation du Vd chez l'obèse, encore faut-il admettre une augmentation uniforme du Vd, ce qui n'est pas le cas chez tous les médicaments puisque cette distribution dépend du caractère hydrophile ou lipophile des molécules, le degré de pénétration tissulaire. Il reste cependant admis qu'une augmentation de doses serait nécessaire chez les patients obèses, en tenant compte des caractéristiques des médicaments, de la localisation de l'infection, la physiopathologie et la sévérité de l'infection, des dysfonctions d'organes. (10)

## **B. Bêta-lactamines, pharmacologie et adaptations posologiques**

### **1. Différentes classes de bêta-lactamines**

La famille des bêta-lactamines regroupe plusieurs classes d'antibiotiques, parmi lesquelles les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes. (7)

Elles comportent toutes un élément structural commun, le noyau bêta-lactame. Ce noyau est sensible aux enzymes bactériennes appelées bêta-lactamases qui sont produites par certaines bactéries résistantes, d'où l'intérêt en thérapeutique d'utiliser des inhibiteurs de bêta-lactamases (acide clavulanique, tazobactam...) pour améliorer l'activité de certaines bêta-lactamines sensibles aux bêta-lactamases.

Les pénicillines sont classées en 4 groupes principaux: les pénicillines naturelles sensibles aux pénicillinases (groupe G et V), les pénicillines résistantes aux pénicillinases (groupe M), pénicilline à spectre élargi aux bactéries Gram négatif (groupe A) et les pénicillines antipycyaniques (uréidopénicilline et carboxypénicillines).

Les céphalosporines sont classées en 3 générations: les céphalosporines de première génération (C1G), les céphalosporines de deuxième génération (C2G) résistantes à l'hydrolyse par les bêta-lactamases, les céphalosporines de troisième génération (C3G) nettement plus puissantes avec de meilleures propriétés pharmacocinétiques.

Les carbapénèmes sont représentés par l'impénème, le méropénème et l'ertapénème, soumis à une prescription hospitalière et possédant une stabilité élevée contre l'hydrolyse par les bêta-lactamases. Bien que chimiquement différentes des bêta-lactamines, elles leur sont rattachées en raison de leur structure de base commune.

Ces molécules possèdent de multiples indications, mais seules les uréidopénicillines (dont la pipéracilline associée au tazobactam), les C3G (dont céfépime et ceftazidime) et les carbapénèmes (dont méropénème) sont recommandées dans les infections localisées ou généralisées sévères dont les bactéries à Gram négatif comme *Pseudomonas Aeruginosa*.

Toutes ces molécules sont habituellement bien tolérées. Les effets indésirables sont marqués par un risque allergique, de troubles digestifs, hépatiques, cutanés, rénaux et hématologiques. (18) Il existe également un risque d'effets secondaires neurologiques dose-dépendants en cas de surdosage (cf infra), dont l'impact en réanimation est peut être sous-estimé. (49)

### **2. Pharmacologie des bêta-lactamines**

#### **a) Concept pharmacologique des antibiotiques**

L'efficacité d'un antibiotique dépend de son profil d'activité (temps / concentration dépendant) et de l'allure de la courbe de ses concentrations plasmatiques en fonction du temps. Pour les antibiotiques

concentration-dépendants, c'est le rapport entre la concentration au pic et la Concentration Minimale Inhibitrice de l'antibiotique vis-à-vis du germe en cause ( $C_{max}/CMI$ ) qui conditionne l'activité. Pour les antibiotiques temps dépendants comme les bêta-lactamines, l'efficacité dépend de la durée pendant laquelle la concentration sanguine en antibiotique est supérieure à la CMI du germe ( $T > CMI$ ). Le rapport de l'aire sous la courbe et de la CMI ( $AUC/CMI$ ) peut également être utilisé pour prédire l'efficacité des antibiotiques temps et concentration-dépendants. (13,14,16,17)

Chez le sujet obèse, la perturbation des paramètres pharmacocinétiques entraîne des modifications de la courbe des concentrations en antibiotiques en fonction du temps, aboutissant à la diminution de  $C_{max}/CMI$ ,  $T > CMI$  et  $AUC/CMI$  (9). Ces variations sont susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité des antibiotiques, notamment face à des germes à CMI élevées (figure 5).

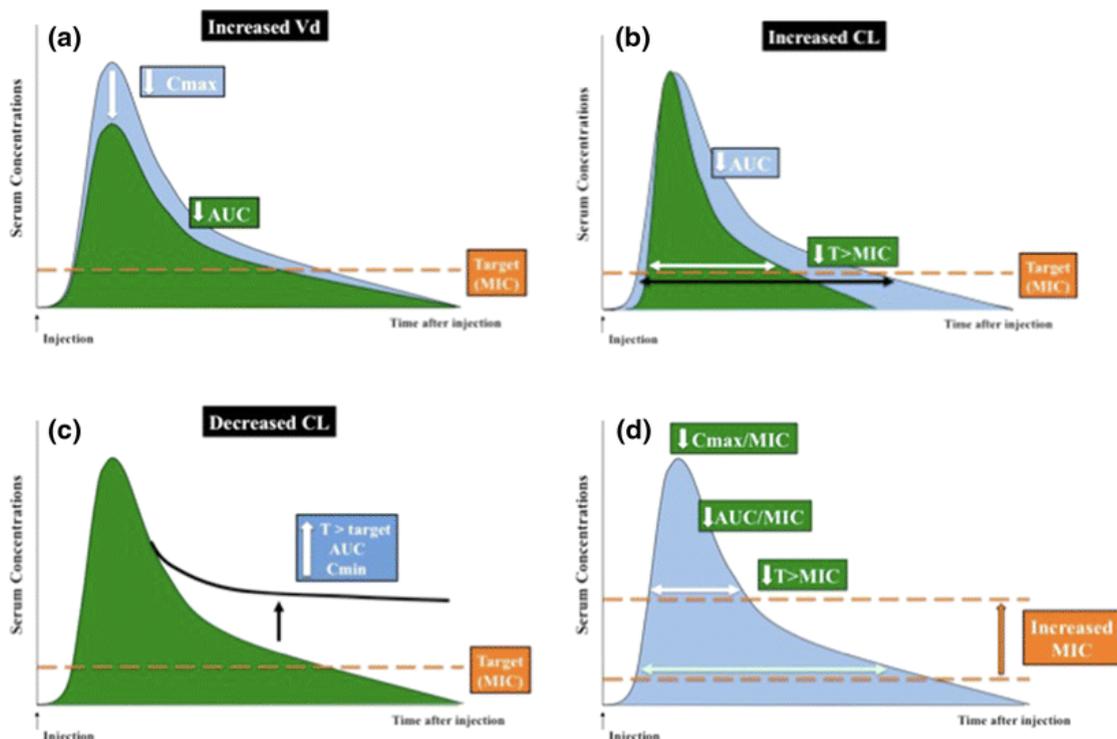


Figure 5 : modifications de la courbe de concentrations en fonction du temps pour (a)  $V_d$  augmenté, (b)  $Cl_T$  augmentée, (c)  $Cl_T$  diminuée et (d) CMI augmentée, d'après Roberts et al. (55)

### b) Pharmacologie des bêta-lactamines

L'efficacité des pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes est temps-dépendante, l'effet maximal bactéricide nécessite le maintien de concentrations efficaces durant respectivement 50%, 70% et 40% de l'intervalle entre deux administrations (14,15). Les sociétés savantes comme la SFAR suggèrent de considérer le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de l'intervalle de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de bêta-lactamines est supérieure à un multiple de la CMI de la bactérie incriminée ( $\%fT > k \times CMI$ ) comme cible thérapeutique des bêta-lactamines.

Les experts suggèrent même de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose ( $\%fT \geq 4 \text{ à } 8 \times CMI \text{ à } 100\%$ ) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves.

La CMI de la bactérie identifiée comme cause de l'infection déterminée au laboratoire de microbiologie est le paramètre pharmacodynamique de référence pour estimer la relation PK- PD d'un antibiotique. Lorsqu'elle n'est pas déterminée spécifiquement pour la souche isolée, l'utilisation d'une CMI critique épidémiologique permet de couvrir l'ensemble des CMI des souches de phénotype sauvage. Il s'agit en Europe de l'ECOFF (« EUCAST

*epidemiological Cut-OFF* ») correspondant à la CMI la plus élevée des souches sans mécanisme de résistance phénotypiquement exprimé. (16)

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques hydrophiles, majoritairement éliminées par voie rénale. Leur comportement pharmacocinétique est donc susceptible d'être impacté par les modifications de la composition corporelle et de la fonction rénale dues à l'obésité. Une étude de Hites *et al.* évoque une réduction de leurs concentrations plasmatiques en lien avec une altération des paramètres PK/PD chez le sujet obèse (17).

### c) Toxicité des bêta-lactamines en soins critiques

La toxicité des bêta-lactamines est supposée être dépendante de la dose et est principalement neurologique avec l'apparition à dose toxique d'une confusion, d'une somnolence, de myologies, convulsions, aphasie et coma. (49)

La céfépime est la plus à risque de neurotoxicité mais toutes les bêta-lactamines restent à risque. Il existe également un risque de néphrotoxicité par néphrite interstitielle. Cependant, ces toxicités restent difficiles à mettre en évidence en soins intensifs à cause des nombreux facteurs confondants (médicaments sédatifs, multiplicités des thérapies agressives, états de choc, altération de l'hématose, médicaments néphrotoxiques...) (18)

## C. Infections sévères en réanimation

### 1. Définition

Le sepsis est défini par la Surviving Sepsis Campaign par un dysfonctionnement organique potentiellement mortel causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection (tableau 2). Le sepsis et le choc septique sont des problèmes de santé majeurs touchant des millions de personnes dans le monde chaque année et tuant entre une personne sur trois et une personne sur six.

L'identification précoce et la prise en charge appropriée dans les premières heures de l'installation d'un état septique sont associées à une diminution de la mortalité. (19)

Ce diagnostic fait intervenir la mesure du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), qui permet d'évaluer le degré d'atteinte d'un patient en état de défaillance organique (annexe 1).

**Tableau 2 : critères de sepsis / choc septique selon la définition SCCM / ESICM de 2016 (56)**

<b><u>Sepsis</u></b>	Élévation du score SOFA $\geq 2$ points en lien avec une infection présumée ou documentée
<b><u>Choc septique</u></b>	<p><u>Association des 3 critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Hypotension persistante nécessitant l'administration de vasopresseurs pour maintenir la PAM <math>\geq 65</math> mmHg</li> <li>• Lactatémie <math>\geq 2</math> mmol/L (18 mg/dL) malgré un remplissage adéquat</li> </ul>

PAM : Pression artérielle moyenne ; SOFA : sequential organ failure assessment

## 2. Obésité et réanimation

Les patients obèses présentent une mortalité plus élevée qu'en population générale à causes de nombreuses comorbidités (diabète sucré de type 2, dyslipidémie, complications cardiovasculaires, apnée obstructive du sommeil, cancers, insuffisance rénale chronique précoce, stéatose hépatique). (29)

Au cours de leur prise en charge en service de soins critiques, ces patients présentent également des risques inhérents à leur morphologie.

Classiquement, la modification de la mécanique ventilatoire typique présentée par les patients obèses leur fait courir un risque accru de d'atélectasies, de SDRA de difficulté de ventilation et d'intubation.

La gestion des fluides doit tenir compte de la prévalence plus élevée chez ces patients de maladies rénales chroniques et de lésions rénales aiguës. Les prescriptions médicamenteuses nécessitent des adaptations posologiques pour les raisons expliquées précédemment, c'est par exemple le cas pour l'antibiothérapie mais aussi pour l'anticoagulation curative ou prophylactique. (30)

S'il est admis que l'obésité représente un facteur de risque d'augmentation de la durée de séjour et de la mortalité en réanimation (31,32), son impact spécifique sur la sévérité et la résolution des événements infectieux est controversé : selon certaines études, la mortalité liée aux infections serait plus élevée chez les sujets obèses (33), alors que d'autres sont au contraire en faveur d'un rôle protecteur de l'obésité (34). Il n'est pas clair s'il s'agit d'un réel effet protecteur ou des limites inhérentes à la recherche observationnelle.

## 3. Antibiothérapie des infections sévères

### **a) Enjeux**

Le sepsis et le choc septique sont des urgences médicales ou médico-chirurgicales qui doivent être prises en charge précocement en soins intensifs. Il est recommandé d'instaurer un traitement antibiotique empirique idéalement dans l'heure suivant sa suspicion, sans attendre de documentation microbiologique. (19)

De nombreux travaux ont montré que le retard à l'administration d'une antibiothérapie au cours du sepsis grave et du choc septique était associé à une surmortalité des patients (20–22). Inversement, une administration précoce d'antimicrobiens appropriés est l'une des interventions les plus efficaces pour réduire la mortalité chez les patients atteints de sepsis.

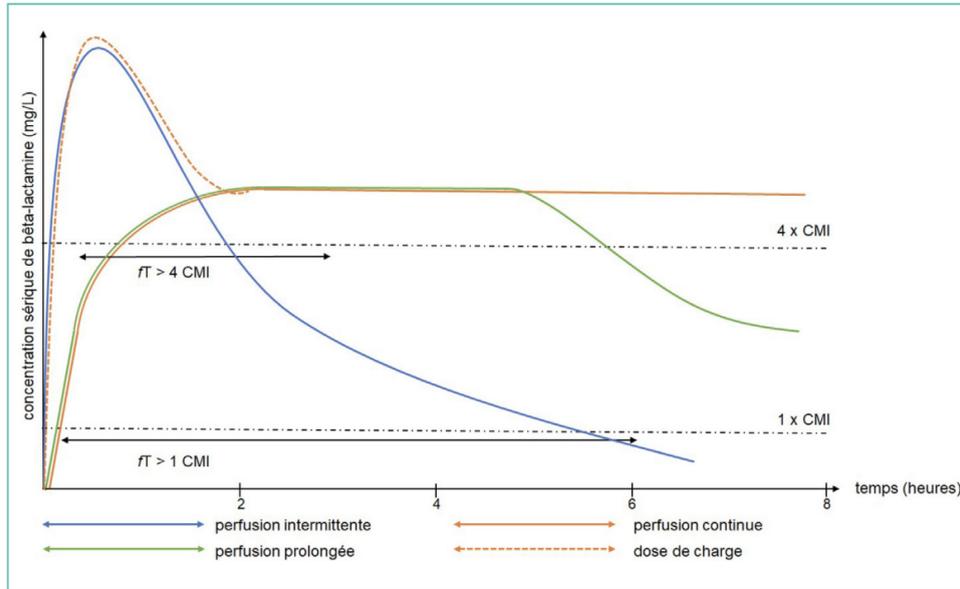
Atteindre une concentration d'antibiotique suffisante dans les premières heures de leur initiation, permettant une action rapide et efface sur l'inoculum bactérien, est donc un enjeu important de la prise en charge des patients septiques. (16)

### **b) Moyens recommandés**

Pour les adultes atteints de sepsis ou de choc septique, il est recommandé d'utiliser un ou deux agents antimicrobiens Gram-négatif (selon le risque d'organismes multirésistants) pour le traitement probabiliste. (19) Les bêta-lactamines, et principalement celles présentant un large spectre d'activité antibactérienne, sont des antibiotiques largement utilisés en réanimation. Leur caractère hydrophile les rend particulièrement sensibles aux modifications pharmacocinétiques liées au sepsis (27).

La perfusion prolongée (antibiotique perfusé sur au moins la moitié de l'intervalle posologique) ou continue associée à un bolus initial est le mode d'administration recommandé dans le cadre du choc septique ou de la septicémie par rapport à une perfusion intermittente classique (perfusion  $\leq$  30 min). Ces deux types de perfusion entraînent des concentrations prolongées de bêta-lactamines qui s'alignent sur la pharmacodynamie de ces médicaments.

L'administration d'une dose de charge d'antibiotique avant une perfusion prolongée est essentielle pour éviter les retards dans l'obtention de concentrations efficaces de bêta-lactamines (figure 7). (19)



*Figure 6: Évolution des concentrations de bêta-lactamines en fonction du temps selon le mode d'administration. Les perfusions prolongées et continues permettent de maximiser le temps pendant lequel la concentration est au-dessus de la CMI et d'optimiser l'atteinte des objectifs PK-PD. (23)*

#### 4. Modifications pharmacologiques

##### a) **Modifications de la clairance**

En cas de sepsis, on peut observer une diminution de la clairance des médicaments, résultant d'un dysfonctionnement d'organes et de l'utilisation de vasopresseurs chez les patients en choc septique. Cette accumulation dépend du degré de l'insuffisance rénale aiguë et touche principalement les antibiotiques hydrophiles pour lesquels l'élimination n'est pas compensée par une autre voie.

Cependant, des études ont également montré que les patients gravement malades peuvent présenter une augmentation de la clairance rénale (clairance de la créatinine  $\geq 130$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), par augmentation du débit cardiaque et donc du flux sanguin rénal. Cela entraîne une élimination plus élevée des antimicrobiens.

Ces changements ont un impact particulier sur la pharmacocinétique des médicaments hydrophiles comme les bêta-lactamines et peuvent entraîner un dosage antimicrobien inapproprié et une augmentation de la mortalité et de la morbidité. (44, 50)

##### b) **Modifications du volume de distribution**

On constate habituellement une augmentation du Vd en raison de l'augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une fuite capillaire des fluides du système vasculaire vers l'espace interstitiel, par dysfonctionnement endothélial. Ce phénomène peut encore être aggravé par l'expansion volémique ou les circuits extracorporels.

L'hypoalbuminémie est fréquente puisque présente chez 40% des patients gravement malades. Elle contribue à l'augmentation des antimicrobiens non liés, avec une distribution accrue des médicaments du compartiment intravasculaire au compartiment extravasculaire, augmentant ainsi le Vd. De plus, la concentration non liée la plus élevée est disponible pour être éliminée du corps et, à ce titre, la clairance du médicament est souvent également augmentée. (24)

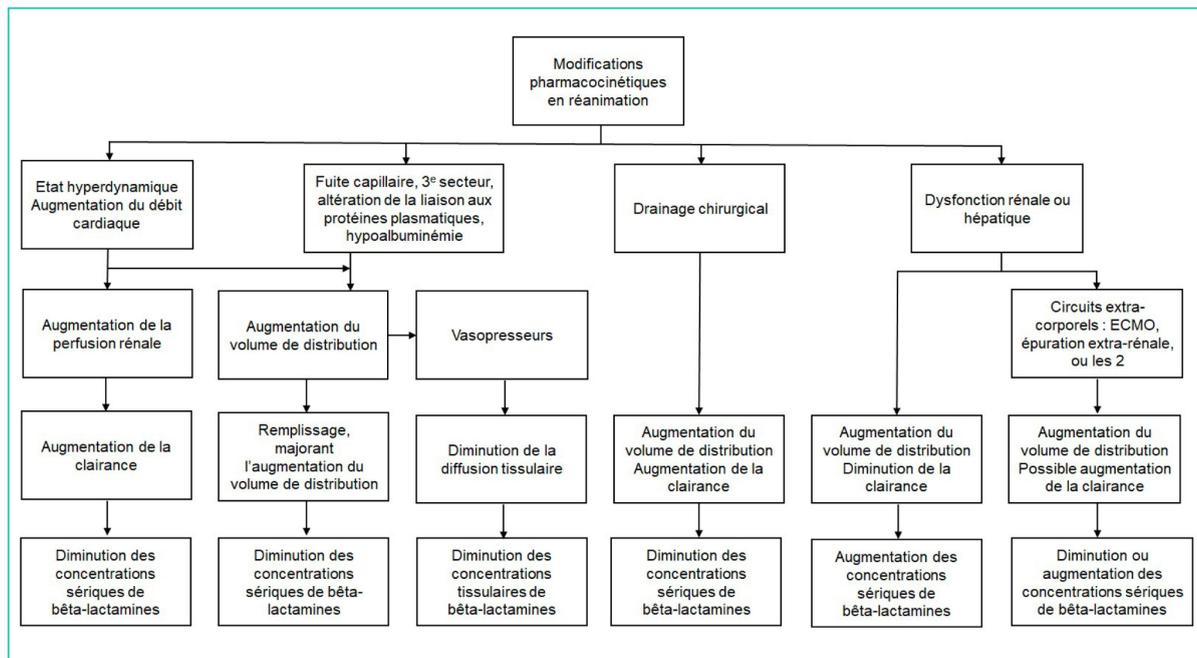


Figure 7: Effet des altérations physiopathologiques des patients de réanimation sur la pharmacocinétique des bêta-lactamines. Les patients de réanimation font l'objet de multiples évolutions cliniques et biologiques amenant à des modifications des paramètres pharmacocinétiques notamment la clairance et le volume de distribution et altérant toutes les étapes de pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisation et élimination. (23)

## 5. Adaptation posologique des bêta-lactamines chez l'obèse septique

### a) **Contexte**

Les sujets obèses sont généralement exclus des études de développement des médicaments : pour la plupart des antibiotiques, les posologies évaluées et validées au cours des études cliniques le sont pour des populations de taille et de poids standard (15).

Les bêta-lactamines sont la classe d'antibiotique la plus utilisée en soins critiques, soit 69% des antibiotiques consommés, notamment dans le traitement des infections dues aux entérobactéries. (7)

Les modifications PK/PD engendrées par la physiopathologie de l'obésité, peuvent entraîner d'importantes variations des concentrations plasmatiques en antibiotiques en comparaison à un sujet de corpulence normale (13). Les éléments expliqués précédemment allant vers un accroissement du Vd et de la Clairance. Le recours aux doses usuelles dans cette population risque de mener à un sous dosage (17,23) et à un risque d'échec de traitement (7,8).

La sévérité de l'infection a elle-même des effets significatifs sur la PD des molécules (SRIS, altération de la liaison protéique, réanimation liquidienne, intervention chirurgicale, dialyse, utilisation d'amines vasopressives et isotropes.)

L'un des cas le plus fréquent est le cas d'un patient obèse avec une hypoalbuminémie qui présente une baisse de la proportion de molécules d'antibiotique liée (donc augmentation de la forme libre) avec augmentation du Vd et de la clairance. Il est alors plus difficile d'atteindre les objectifs de concentration et il existe un risque d'émergence de résistance et d'inefficacité thérapeutique. (7)

## **b) Vers une adaptation posologique**

Une variabilité significative et difficilement prévisible de la pharmacocinétique des antimicrobiens (dont des bêta-lactamines), est présente chez les patients de soins critiques, à fortiori chez le patient obèse. Ces modifications pharmacocinétiques sont d'autant plus importantes que l'infection est sévère ; de plus, les germes rencontrés dans les infections nosocomiales présentent fréquemment des CMI augmentées, et nécessitent donc des concentrations sanguines en antibiotiques supérieures. (41)

Devant ce sur-risque de sous dosage, associé à un inoculum bactérien souvent élevé dans les situations de sepsis, il est recommandé par les sociétés savantes d'utiliser initialement de fortes doses de bêta-lactamines. Les experts suggèrent de réaliser des dosages de ces dernières chez l'ensemble des patients pour lesquels une variabilité pharmacocinétique est attendue et/ou ceux présentant des signes cliniques évocateurs d'une toxicité. Il est conseillé de réaliser le dosage plasmatique de la concentration résiduelle en cas d'administration discontinuée et un dosage de la concentration à l'équilibre en cas d'administration continue. Cependant, il n'existe pour le moment aucune preuve de l'intérêt de tels dosages.(7)

Certaines publications proposent une adaptation empirique des doses de bêta-lactamines selon le poids ajusté (Adjusted Body Weight, ABW) (13), en utilisant un facteur de correction de 0,3 afin de compenser la diffusion de ces antibiotiques hydrophiles dans l'eau du tissu graisseux (30%) (24,25). Cette formule d'adaptation n'a pas été validée par des études cliniques, et n'est que peu utilisée. Ainsi, les bêta-lactamines sont bien souvent prescrites en dose standard chez le sujet obèse, et peuvent exposer les patients à un risque de sous dosage.

L'ABW a été spécifiquement développé pour une utilisation dans le cadre d'études pharmacocinétiques. Il est calculé à l'aide d'un facteur de correction ( $F_c$ ) dépendant de l'antibiotique, et permettant de tenir compte du taux de pénétration de celui-ci dans le tissu adipeux. Il prend compte du poids corporel idéal, (Ideal Body Weight, IBW) et du poids réel du patient (Total Body Weight, TBW) (9,13,24,26).

$$ABW \text{ (kg)} = F_c \times (TBW \text{ (kg)} - IBW \text{ (kg)}) + IBW \text{ (kg)}$$

$$\text{Avec } IBW \text{ (kg)} = 45,4 + 0,89 \times (\text{taille(cm)} - 152,4) \text{ (+ 4,5 chez l'homme)}$$

## **PARTIE II : ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DE PATIENTS OBÈSES SEPTIQUES À QUATRE BÊTA-LACTAMINES À LARGE SPECTRE**

### **A. Objectif**

Les bêta-lactamines large spectre telles que la pipéracilline-tazobactam (TZP), le céfépime (CEF), la ceftazidime (CAZ) et le méropénème (MEM) sont des antibiotiques très utilisés dans les services de réanimation. Elles permettent le traitement probabiliste ou documenté d'infections sévères par des germes potentiellement résistants à des antibiotiques à spectre plus étroit.

Les germes rencontrés en réanimation présentent fréquemment une sensibilité réduite vis à vis des antibiotiques, et de fortes concentrations sanguines sont donc nécessaires (16,25). Ainsi, le choix de la posologie d'antibiotique est crucial, d'autant plus chez le sujet obèse, pour les raisons évoquées plus tôt.

Les bêta-lactamines étant des antibiotiques temps-dépendants, elles nécessitent le maintien de concentrations efficaces durant un temps suffisant pour permettre la bactéricidie (idéalement, 100% du temps). Même si l'administration intermittente des bêta-lactamines reste fréquemment utilisée, la perfusion continue permet un meilleur maintien des concentrations au-dessus des cibles PK/PD, et un meilleur taux de guérison chez les patients atteints d'infection sévère non dialysés (26).

L'objectif principal de l'étude est de déterminer si les posologies et les modes d'administration de quatre bêta-lactamines large spectre (TZP, CEF, CAZ et MEM) utilisées dans le traitement des infections sévères chez le sujet obèse en réanimation permettent l'obtention de concentrations sanguines efficaces >4 CMI durant 100% du temps d'exposition.

Les objectifs secondaires sont :

- Déterminer si l'atteinte des cibles PK/PD est associée à des facteurs pronostiques : évolution de l'infection et des défaillances viscérales, durée de séjour, mortalité.
- Déterminer quels sont les paramètres cliniques et biologiques associés à l'obtention des cibles PK/PD.

### **B. Méthodologie**

#### **1. Élaboration du protocole d'étude**

C'est une étude observationnelle prospective multicentrique dont le protocole a été élaboré de manière pluridisciplinaire : infectiologue, biologistes spécialisés en bactériologie et toxicologie, Attachés de Recherche Clinique (ARC), pharmacien et interne en pharmacie. Ainsi, les spécificités et contraintes liées à chaque discipline ont pu être prises en compte et intégrées dans la construction de l'étude.

Le projet a ensuite été présenté et accepté au comité scientifique du Centre Hospitalier de Lens. Un avis favorable du CPP (Comité de Protection des Personnes) de Dijon a été obtenu le 19 octobre 2017 (annexe 2), puis le 08 février 2018 après un premier amendement (annexe 3). Une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-003 auprès de la CNIL a également été effectuée (annexe 4).

#### **2. Population concernée**

##### **a) *Critères d'inclusion***

Patients :

- Âgés de 18 ans ou plus
- Présentant un indice de masse corporelle à l'entrée supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>
- En sepsis ou choc septique selon les définitions ESICM/SCCM 2016
- Hospitalisés en réanimation
- Traités par TZP, MEM, CEF ou CAZ.

## **b) Critères d'exclusion**

- Patients mineurs
- Femmes enceintes
- Patients moribonds
- Opposition du patient ou des proches à la participation à l'étude.

## **3. Critères de jugement**

### **a) Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est l'obtention de concentrations sériques supérieures à 4 fois la CMI de *Pseudomonas aeruginosa* selon l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pendant 100% du temps d'exposition.

L'obtention de concentrations sériques supérieures à 4 puis à 8 fois la CMI de *P. aeruginosa* durant un temps suffisant prédéfini selon la molécule est également recherchée.

Les délais choisis sont ceux considérés comme permettant la bactéricidie (14):

- CEF et CAZ : plus de 70% de l'intervalle entre deux administrations.
- TZP : plus de 50% de l'intervalle entre deux administrations.
- MEM : plus de 40% de l'intervalle entre deux administrations

En effet, selon le dernier rapport de 2018, les experts suggèrent désormais de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose (%fT  $\geq$  4 à 8 x CMI à 100 %) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves. (16)

### **b) Critères secondaires**

Les paramètres secondaires évalués sont :

- Les paramètres permettant de juger de l'évolution clinique de l'infection 14 jours après l'initiation de l'antibiothérapie :
  - Guérison : disparition complète des signes et symptômes liés à l'infection ;
  - Amélioration : diminution de la sévérité et/ou du nombre de signes et symptômes liés à l'infection ;
  - Échec du traitement : diminution insuffisante des signes et symptômes de l'infection, décès ou absence de données concernant l'évolution ;
- L'administration ou non d'une dose de charge ;
- La réalisation ou non d'un traitement chirurgical du foyer infectieux ;
- Le nombre de jours passés hors réanimation à J28 ;
- Le nombre de jours passés sans ventilation (invasive ou non) à J28 ;
- La survie à J14 et J30 ;
- Le délai de normalisation des leucocytes ;
- Le score SOFA à l'entrée en réanimation, à l'initiation de l'antibiotique, et au maximum de l'épisode aigu du sepsis ;
- Les autres paramètres susceptibles d'influencer les concentrations sanguines en antibiotiques : IMC, balance hydrique, taux d'albumine, clairance de la créatinine ( $Cl_{Cr}$ ) (mesurée sur les urines des 24 heures) ou présence d'une dialyse.

#### 4. Durée et modalités d'organisation de la recherche

##### **a) Durée de la recherche**

La durée de la période d'inclusion est de 8 mois. La durée de participation pour un patient est de 30 jours.

A l'issue de la période d'inclusion, l'analyse des données sera réalisée sur une période de 2 mois pour la totalité de l'étude, les résultats présentés ici sont issus de l'analyse finale.

##### **b) Information des participants**

A chaque inclusion, le déroulement de l'essai est expliqué au patient ou à la personne de confiance, dans le cas où le patient n'est pas en mesure de recevoir l'information. Une lettre d'information est remise au patient ou à la personne de confiance par l'investigateur avant l'inclusion dans l'étude (annexes 5 et 6).

Dans la situation particulière où le patient n'est pas en état d'être informé et que la personne de confiance n'est pas joignable immédiatement, le patient peut être inclus en urgence. L'information est donnée secondairement au patient ou à la personne de confiance.

A tout moment, le patient ou la personne de confiance peut exprimer son opposition à participer à l'étude, et les données collectées concernant le patient en question ne sont dans ce cas pas utilisées.

##### **c) Déroulement pratique de la recherche**

7 centres participent à cette étude : les Centres Hospitaliers de Lens, Béthune, Arras, Tourcoing, Valenciennes, Maubeuge (services de réanimation polyvalente), et le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (réanimation médicale).

Avant de pouvoir débiter les inclusions, une convention devait être établie entre l'établissement promoteur et chaque établissement. Une réunion de mise en place était ensuite organisée dans chacun des centres de manière à présenter le projet aux différents participants (investigateur principal, médecins, ARC, cadre de service, biologiste en charge des prélèvements...) et à adapter l'organisation de l'étude selon les spécificités de chaque établissement. Ces réunions, animées par l'interne en pharmacie du Centre Hospitalier de Lens, ont pu avoir lieu à Lens, Arras, Lille, Valenciennes et Béthune entre les mois de février et mai 2018.

Sont inclus les patients obèses répondant aux critères d'inclusion précédemment cités. La posologie de l'antibiotique et son mode d'administration (perfusion continue, perfusion prolongée ou perfusion intermittente) sont laissés au libre choix des médecins.

Le nombre d'inclusions prévues est de 60, soit 15 patients par molécules.

##### **❖ Prélèvements**

Les prélèvements sont réalisés sur tube sec de 5 mL, à partir d'une voie d'abord déjà en place ; les moments de prélèvements sont adaptés selon le mode d'administration de l'antibiotique recommandé, (16,27), et en concertation avec le pharmacien biologiste responsable des dosages :

- Perfusions intermittentes et prolongées : 3 dosages à partir de 24 heures depuis le début de l'antibiothérapie :
  - Prélèvement 1 :  $C_{max}$  (= fin de la perfusion)
  - Prélèvement 2 : délai considéré comme permettant la bactéricidie,
    - CEF et CAZ : à  $t = 70\%$  du délai entre la fin de la perfusion et la perfusion suivante
    - TZP : à  $t = 50\%$  du délai entre la fin de la perfusion et la perfusion suivante
    - MEM : à  $t = 40\%$  du délai entre la fin de la perfusion et la perfusion suivante
  - Prélèvement 3 :  $C_{min}$  = Concentration résiduelle (juste avant la perfusion suivante)

- Perfusion continue : deux mesures de la  $C_{ss}$  (concentration à l'équilibre) à partir de 24h depuis le début de l'antibiothérapie,
  - Prélèvement 1 : à 50% de la durée d'administration en Seringue Auto Pulsée (SAP)
  - Prélèvement 2 : juste avant le changement de SAP.

#### ❖ Conservation

Les modalités de conservation des échantillons dépendent de la molécule à doser :

- TZP, CEF, CAZ : conservation à +5°C si le délai entre le prélèvement et si le dosage est inférieur à 12 heures. Au-delà, congélation à -20°C.
- MEM : ajout d'un stabilisant (Acide 3-(N-morpholino) propane sulfonique ou MOPS) aux échantillons avant congélation à -20°C.

#### ❖ Dosages

Les prélèvements sont ensuite envoyés au laboratoire de toxicologie du CHRU de Lille pour être dosés par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse en tandem (TZP, CEF, CAZ) ou ultraviolet (MEM).

### 5. Analyse des données

L'analyse des données qui sera effectuée à la fin de la période d'inclusion recherchera les associations ou corrélations entre  $C_{max}$  /  $C_{t=40/50/70\%}$  /  $C_{ss}$  /  $C_{min}$  et :

- L'antibiotique
- Le mode d'administration
- L'administration ou non d'une dose de charge
- La réalisation ou non d'un traitement chirurgical du foyer
- La dose administrée et sa méthode de calcul (dose standard, dose en mg/kg selon le poids réel ou le poids corrigé ( $F_c=0.3$ ) ...)
- L'IMC
- Le score SOFA à l'entrée en réanimation, à l'initiation de l'antibiothérapie et au maximum de l'épisode aigu du sepsis
- L'évolution clinique à J14
- Le nombre de jours passés hors réanimation à J28
- Le nombre de jours passés sans ventilation (invasive ou non) à J28
- La survie à J14 et à J30
- Le délai de normalisation des leucocytes
- La balance hydrique
- Le taux d'albumine
- La clairance de la créatinine ou la dose de dialyse

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test de Fisher pour les données qualitatives, et le test de Mann-Whitney pour les données quantitatives.

## C. Résultats

La période d'inclusion dans l'étude a débuté le 26 février 2018 au 22 avril 2021 soit 3 ans et 2 mois.

### 1. Descriptif de la population et impact des paramètres susceptibles d'influencer les concentrations cibles

42 patients ont été inclus dans l'étude durant la période considérée. 3 patients ont été exclus des analyses suite à un manque de données indispensables à l'analyse (IMC, valeur des concentrations). Les caractéristiques des 39 patients restants sont résumées dans le tableau 3.

Parmi eux, 30 soit 77% ont atteint la cible de 4 fois la CMI de *P. aeruginosa* durant un temps suffisant, 28 soit 72% avaient atteint la cible de 4 fois la CMI de *P. aeruginosa* pendant 100% du temps et 20 soit 51% avaient atteint la cible de 8 fois la CMI de *P. aeruginosa* durant un temps suffisant.

**Tableau 3 : caractéristiques des patients inclus et impact sur l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant**

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Description générale</b>								
<b>Nombre de patients</b>		39	9 (23%)	30 (77%)		2 (13%)	13 (87%)	
<b>Centre d'inclusion</b>	<b>Lens</b>	13 (33%)	4 (44%)	9 (30%)	-	2 (100%)	5 (38%)	-
	<b>Bethune</b>	5 (13%)	2 (22%)	3 (10%)		0	3 (23%)	
	<b>Arras</b>	1 (3%)	0	1 (3%)		0	0	
	<b>Tourcoing</b>	13 (33%)	2 (22%)	11 (37%)		0	0	
	<b>Valenciennes</b>	2 (5%)	1 (11%)	1 (3%)		0	1 (8%)	
	<b>Lille</b>	5 (13%)	0	5 (17%)	0	4 (31%)		
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	24 (62%)	6 (67%)	18 (60%)	1	1 (50%)	6 (46%)	1
	<b>Femmes</b>	15 (38%)	3 (33%)	12 (40%)		1 (50%)	7 (54%)	
<b>Age (ans)</b>		61 [56 ; 72]	60 [56 ; 72]	61 [56 ; 69]	0,99	70 [65 ; 75]	57 [55 ; 61]	0,173
<b>Poids (kg)</b>		112.5 [99 ; 131]	101 [90 ; 129]	113 [102.5 ; 131]	0,35	85 [80 ; 90]	113 [112 ; 130]	0,0504
<b>Taille (cm)</b>		170 [165.5 ; 178]	173 [165 ; 178]	170 [164 ; 177]	0,74	163 [158 ; 168]	170 [161 ; 175]	0,44
<b>IMC (kg/m²)</b>		37.8 [34.3 ; 44.2]	34.6 [31.9 ; 38.4]	38.4 [35.6 ; 45.1]	0,15	31.95 [31.93 ; 31.98]	39.9 [37 ; 43.4]	0,019

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Description générale</b>								
<b>Nombre de patients</b>		4 (100%)	1 (11%)	8 (89%)		6 (55%)	5 (45%)	
<b>Centre d'inclusion</b>	<b>Lens</b>	1 (25%)	1 (100%)	1 (12.5%)	-	1 (17%)	2 (40%)	-
	<b>Bethune</b>	0	0	0		2 (33%)	0	
	<b>Arras</b>	0	0	0		0	1 (20%)	
	<b>Tourcoing</b>	3 (75%)	0	6 (75%)		2 (33%)	2 (40%)	
	<b>Valenciennes</b>	0	0	0		1 (17%)	0	
	<b>Lille</b>	0	0	0	0	0		
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	2 (50%)	1 (100%)	7 (87.5%)	1	4 (67%)	3 (60%)	1
	<b>Femmes</b>	2 (50%)	0	1 (12.5%)		2 (33%)	2 (40%)	
<b>Age (ans)</b>		59.5 [57 ; 67.5]	59	61.5 [59.3 ; 69]	0,56	64 [54.5 ; 72]	69 [63 ; 76]	0,31
<b>Poids (kg)</b>		109.8 [99.5 ; 118.8]	129	114 [100.5 ; 137.3]	0,89	104 [93 ; 136]	117 [102 ; 128]	0,66
<b>Taille (cm)</b>		166.5 [163.3 ; 168.5]	184	174 [170 ; 179]	0,33	175 [167 ; 178]	173 [160 ; 180]	1
<b>IMC (kg/m²)</b>		40.7 [34.3 ; 46.4]	38.4	36.5 [32 ; 43.8]	0,89	35.7 [31.9 ; 42.9]	37.8 [37 ; 43]	0,54

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Description générale</b>								
<b>Nombre de patients</b>		39	11 (28%)	28 (72%)		3 (20%)	12 (80%)	
<b>Centre d'inclusion</b>	<b>Lens</b>	13 (33%)	5 (45%)	8 (29%)	-	2 (66%)	5 (42%)	-
	<b>Bethune</b>	5 (13%)	3 (27%)	2 (7%)		1 (33%)	2 (17%)	
	<b>Arras</b>	1 (3%)	0	1 (4%)		0	0	
	<b>Tourcoing</b>	13 (33%)	2 (18%)	11 (39%)		0	0	
	<b>Valenciennes</b>	2 (5%)	1 (9%)	1 (4%)		0	1 (8%)	
	<b>Lille</b>	5 (13%)	0	5 (18%)		0	4 (33%)	
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	24 (62%)	7 (64%)	17 (61%)	1	2 (66%)	7 (58%)	0,57
	<b>Femmes</b>	15 (38%)	4 (36%)	11 (39%)		1 (33%)	5 (42%)	
<b>Age (ans)</b>		61 [56 ; 72]	60 [55; 73.5]	61 [56.75; 69]	0,95	60 [53; 70]	58 [56; 63]	0,664
<b>Poids (kg)</b>		112.5 [99 ; 131]	101 [92; 129.5]	113 [103.5; 133]	0,33	95.5 [85.3; 112.8]	112.8 [109.3; 122.9]	0,278
<b>Taille (cm)</b>		170 [165.5; 178]	173 [162.5; 179]	170 [165; 176]	0,67	173 [163; 179]	169 [160.8; 174.3]	0,94
<b>IMC (kg/m²)</b>		37.8 [34.3; 44.2]	36.7 [32; 38.2]	39.4 [35.4; 45.7]	0,16	32 [32; 35]	40.5 [36.9; 44.1]	0,048

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Description générale</b>								
<b>Nombre de patients</b>		4 (100%)	1 (11%)	8 (89%)		7 (64%)	4 (36%)	
<b>Centre d'inclusion</b>	<b>Lens</b>	1 (25%)	1 (100%)	1 (12.5%)	-	2 (29%)	1 (25%)	-
	<b>Bethune</b>	0	0	0		2 (29%)	0	
	<b>Arras</b>	0	0	0		0	1 (25%)	
	<b>Tourcoing</b>	3 (75%)	0	6 (75%)		2 (29%)	2 (50%)	
	<b>Valenciennes</b>	0	0	0		1 (14%)	0	
	<b>Lille</b>	0	0	0		0	0	
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	2 (50%)	1 (100%)	7 (87.5%)	1	4 (57%)	3 (75%)	1
	<b>Femmes</b>	2 (50%)	0	1 (12.5%)		3 (43%)	1 (25%)	
<b>Age (ans)</b>		59.5 [57; 67.5]	59	61.5 [59.3; 69]	0,56	72 [55; 73.5]	66 [62; 71]	0,925
<b>Poids (kg)</b>		109.8 [99.5; 118.8]	129	114 [100.5; 137.3]	0,89	100.8 [92; 126.4]	122.5 [113.3; 134]	0,315
<b>Taille (cm)</b>		166.5 [163.3; 168.5]	184	174 [170; 179]	0,33	173 [162.5; 177]	176.5 [169.8; 181]	0,502
<b>IMC (kg/m²)</b>		40.7 [34.3; 46.4]	38.4	36.5 [32; 43.8]	0,89	36.6 [32.8; 41]	40.4 [36.9; 43.7]	0,527

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : mérépénème

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Description générale</b>								
<b>Nombre de patients</b>		39	19 (49%)	20 (51%)		9 (60%)	6 (40%)	
<b>Centre d'inclusion</b>	<b>Lens</b>	13 (33%)	7 (37%)	6 (30%)	-	5 (56%)	2 (33%)	-
	<b>Bethune</b>	5 (13%)	4 (21%)	1 (5%)		2 (22%)	1 (17%)	
	<b>Arras</b>	1 (3%)	0	1 (5%)		0	0	
	<b>Tourcoing</b>	13 (33%)	4 (21%)	9 (45%)		0	0	
	<b>Valenciennes</b>	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)		0	1 (17%)	
	<b>Lille</b>	5 (13%)	3 (16%)	2 (10%)		2 (22%)	2 (33%)	
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	24 (62%)	12 (63%)	12 (60%)	1	5 (56%)	4 (67%)	1
	<b>Femmes</b>	15 (38%)	7 (37%)	8 (40%)		4 (44%)	2 (33%)	
<b>Age (ans)</b>		61 [56 ; 72]	61 [55.5; 74]	59.5 [57; 63.5]	0,54	60 [46;74]	58 [56;60]	1
<b>Poids (kg)</b>		112.5 [99 ; 131]	107 [95; 129.5]	114 [105; 133]	0,44	113 [97; 130]	112 [104; 113]	0,768
<b>Taille (cm)</b>		170 [165.5; 178]	170 [160; 177]	171.5 [165; 178.5]	0,48	170 [160; 178]	169 [165; 173]	0,906
<b>IMC (kg/m²)</b>		37.8 [34.3; 44.2]	38 [33; 44.2]	37.4 [35.4; 43.7]	0,87	40 [38;43.4]	36.8 [35.4;40.8]	0,689

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam

C > 8 CMI pendant un temps suffisant								
		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
Description générale								
<b>Nombre de patients</b>		4 (100%)	3 (33%)	6 (67%)		8 (73%)	3 (27%)	
<b>Centre d'inclusion</b>	<b>Lens</b>	1 (25%)	1 (33%)	1 (17%)	-	2 (25%)	1 (33%)	-
	<b>Bethune</b>	0	0	0		2 (25%)	0	
	<b>Arras</b>	3 (75%)	0	0		0	1 (33%)	
	<b>Tourcoing</b>	0	1 (33%)	5 (83%)		3 (38%)	1 (33%)	
	<b>Valenciennes</b>	0	0	0		1 (13%)	0	
	<b>Lille</b>	0	1 (33%)	0		0	0	
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	2 (50%)	3 (100%)	5 (83%)	1	5 (63%)	2 (67%)	1
	<b>Femmes</b>	2 (50%)	0	1 (17%)		3 (38%)	1 (33%)	
<b>Age (ans)</b>		59.5 [57; 67.5]	61 [60; 71.5]	61.5 [55.8; 64.3]	0,795	70.5 [55.5; 72.8]	63 [61; 69.5]	0,919
<b>Poids (kg)</b>		110 [99.5; 119]	129 [109.5; 140]	114 [105.1; 131.88]	0,714	101.4 [93; 116.8]	128 [122.5; 140]	0,194
<b>Taille (cm)</b>		166.5 [163.3; 168.5]	170 [170; 177]	176.5 [173.5; 179.5]	0,697	173 [164; 176.5]	180 [170; 182]	0,408
<b>IMC (kg/m²)</b>		40.7 [34.3; 46.4]	38.4 [34.8; 45.7]	36.5 [33.2; 41.5]	0,714	35.7 [33.3; 39]	43 [40.4; 44.4]	0,194

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème

Les caractéristiques des patients de chaque analyse était dans l'ensemble comparable, sauf dans le groupe TZP où l'IMC des patients ayant atteint les cibles de C>4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps étaient significativement plus élevé (p 0,019 et p 0,048).

Le tableau 4 récapitule les différents foyers infectieux à l'origine de l'état de sepsis ou choc septique chez les patients inclus. Le foyer infectieux mis en cause était dans 23% des cas abdominal et dans 43% des cas pulmonaire.

**Tableau 4 : foyers infectieux**

	Tous patients confondus	
<b>Nombre de patients</b>	39	
<b>Foyers infectieux</b>	<b>abdominal</b>	9 (23%)
	<b>articulaire</b>	1 (3%)
	<b>bactériémie</b>	3 (7%)
	<b>pulmonaire</b>	17 (43%)
	<b>pulmonaire et abdominal</b>	1 (3%)
	<b>pulmonaire et bactériémie</b>	2 (5%)
	<b>tissu mou</b>	1 (3%)
	<b>urinaire</b>	5 (13%)

Moyenne en %

**Tableau 5: impact des caractéristiques liées à l'infection sur l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant**

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
Infection		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Infection</b>					-			-
<b>Traitement chirurgical du foyer</b>		10 (25%)	7 (78%)	3 (10%)	0,16	2 (100%)	6 (46%)	0,47
<b>Documentation</b>	<b>initialisation</b>	16 (41%)	5 (56%)	11 (37%)	0,55	0	0	0,48
	<b>Posteriori</b>	16 (41%)	2 (22%)	14 (47%)		1 (50%)	10 (77%)	
	<b>Non</b>	7 (18%)	2 (22%)	5 (17%)		1 (50%)	3 (23%)	
<b>SOFA à l'entrée</b>		9 [5; 11]	6 [4; 9,5]	10 [5; 12]	0,2	4,5 [3.75; 5.25]	11 [8; 14]	0,049
<b>SOFA à l'initiation de l'antibiotique</b>		8 [5; 11]	7 [6; 10]	9 [5;11]	0,72	4,5 [3.75; 5.25]	11 [8; 14]	0,043
<b>Nb individus pour Sofa max</b>		n=20	n=6	n=14	-			-
<b>SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis</b>		11 [8; 12,5]	9,5 [6,8; 10]	11 [9; 12,8]	0,3	4,5 [3.75; 5.25]	11 [9; 14]	0,043

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; SOFA : sepsis organ failure assessment ; Nb : nombre

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
Infection		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Infection</b>					-			-
<b>Traitement chirurgical du foyer</b>		0	0	0	-	1 (17%)	1 (20%)	1
<b>Documentation</b>	<b>initialisation</b>	3 (75%)	0	4 (50%)	1	5 (83%)	4 (80%)	1
	<b>Posteriori</b>	0	1 (100%)	3 (37,5)		0	1 (20%)	
	<b>Non</b>	1 (25%)	0	1 (12,5%)		1 (17%)	0	
<b>SOFA à l'entrée</b>		7 [4; 10]	14	11 [4,5; 12]	0,185	6 [4; 9]	5 [5; 10]	0,92
<b>SOFA à l'initiation de l'antibiotique</b>		4 [3; 6,25]	14	5,5 [3,8; 7,8]	0,22	8 [6; 10]	10 [9; 11]	0,34
<b>Nb individus pour Sofa max</b>		n=1	n=1	n=2	-	n=3	n=2	-
<b>SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis</b>		4	14	8 [5,5; 10,5]	0,67	10 [9,5; 10]	11 [10,5; 11,5]	0,33

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; SOFA : sepsis organ failure assessment ; Nb : nombre

C > 4 CMI pendant 100% du temps								
		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Infection</b>					-			-
Traitement chirurgical du foyer		10 (25%)	4 (36%)	6 (21%)	0,42	2 (66%)	6 (50%)	1
Documentation	Initialisation	16 (41%)	6	10 (36%)	0,68	0	0	1
	Posteriori	16 (41%)	3 (27%)	13 (46%)		2 (66%)	9 (75%)	
	Non	7 (18%)	2 (18%)	5 (18%)		1 (33%)	3 (25%)	
SOFA à l'entrée		9 [5; 11]	7.5 [4.5; 11]	10 [5; 12]	0,44	6 [4.5; 9]	11 [8; 14]	0,216
SOFA à l'initiation de l'antibiotique		8 [5; 11]	7 [5; 10]	8 [5; 11]	0,57	4 [3.5; 5]	11 [8; 14]	0,0198
Nb individus pour Sofa max		n=20	n=8	n=12	-	n=2	n=9	-
SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis		11 [8; 12.5]	10 [7.5; 10]	11 [9; 13]	0,30	4.5 [3.8; 5.3]	11 [9; 14]	0,043

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; SOFA : sepsis organ failure assessment ; Nb : nombre

C > 4 CMI pendant 100% du temps								
		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Infection</b>					-			-
Traitement chirurgical du foyer		0	0	0	-	2 (29%)	0	0,491
Documentation	Initialisation	3 (75%)	0	4 (50%)	1	6 (86%)	3 (75%)	0,618
	Posteriori	0	1 (100%)	3 (37.5)		0	1 (25%)	
	Non	1 (25%)	0	1 (12.5%)		1 (14%)	0	
SOFA à l'entrée		7 [4; 10]	14	11 [4.5; 12]	0,185	7.5 [4.5; 9.75]	5 [3.75; 7.75]	0,83
SOFA à l'initiation de l'antibiotique		4 [3; 6.3]	14	5.5 [3.8; 7.8]	0,22	9 [6.5; 10]	10 [8; 12.75]	0,516
Nb individus pour Sofa max		n=1	n=1	n=2	-	n=4	n=1	-
SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis		4	14	8 [5.5; 10.5]	0,67	10 [9.75; 10]	12	0,236

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; SOFA : sepsis organ failure assessment ; Nb : nombre

C > 8 CMI pendant un temps suffisant								
		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Infection</b>					-			-
Traitement chirurgical du foyer		10 (25%)	7 (37%)	3 (15%)	0,16	5 (56%)	3 (50%)	0,619
Documentation	Initialisation	16 (41%)	9 (47%)	7 (35%)	0,75	0	0	0,569
	Posteriori	16 (41%)	9 (47%)	7 (35%)		6 (67%)	5 (83%)	
	Non	7 (18%)	5 (26%)	1 (5%)		3 (33%)	1 (17%)	
SOFA à l'entrée		9 [5; 11]	8.5 [4.5; 12]	10 [5; 11]	0,93	8 [6; 11]	12.5 [9; 14]	0,138
SOFA à l'initiation de l'antibiotique		8 [5; 11]	8 [5; 10]	8 [5; 11]	0,8	7 [4; 11]	12.5 [9; 14]	0,065
Nb individus pour Sofa max		n=20	n=12	n=8	-	n=7	n=4	-
SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis		11 [8; 12.5]	10 [9; 11.5]	11 [8; 12.5]	0,73	9 [7; 11]	12.5 [10.5; 14]	0,251

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; SOFA : sepsis organ failure assessment ; Nb : nombre

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Infection</b>					-			-
<b>Traitement chirurgical du foyer</b>		0	0	0	-	2 (25%)	0	1
<b>Documentation</b>	<b>Initialisation</b>	3 (75%)	1 (33%)	3 (50%)	1	7 (88%)	2 (67%)	0,491
	<b>Posteriori</b>	0	2 (67%)	2 (33%)		0	1 (33%)	
	<b>Non</b>	0	0	1 (17%)		1 (13%)	0	
<b>SOFA à l'entrée</b>		7 [4; 10]	13 [8; 13.5]	11 [6; 11]	0,45	9 [5; 10.5]	5 [2.5; 5]	0,207
<b>SOFA à l'initiation de l'antibiotique</b>		4 [3; 6.3]	10 [7.5; 12]	5 [3.25; 6.75]	0,26	10 [7; 10]	9 [7; 10]	0,908
<b>Nb individus pour Sofa max</b>		n=1	n=2	n=1	-	n=4	n=1	-
<b>SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis</b>		4 (100%)	13.5 [13.3; 13.8]	3 (50%)	0,67	10 [9.75; 10]	12	0,236

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; SOFA : sepsis organ failure assessment ; Nb : nombre

Aucune association n'a été trouvée avec le traitement chirurgical de l'infection, la présence d'une documentation ou le score SOFA ainsi que l'atteinte des cibles de concentrations, sauf pour la TZP où le groupe ayant atteint des concentrations >4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps avaient dans des scores SOFA dans l'ensemble plus élevés que le groupe n'ayant pas atteint de telles cibles.

Parmi les 39 patients analysés, 16 (41%) avaient bénéficié d'une documentation de l'infection avant l'initiation de l'antibiotique étudié. Pour les autres, l'antibiotique était choisi selon une approche probabiliste. Une documentation bactérienne *a posteriori* de l'introduction du traitement a ensuite été réalisée pour 16 patients (41%). 7 patients (15%) n'ont eu aucune identification bactériologique.

Parmi les 32 patients ayant bénéficiés d'une documentation bactérienne de l'infection, 14 patients avaient des germes pour lesquels une CMI était spécifiée par l'antibiogramme (tableau 6).

**Tableau 6 : données microbiologiques**

		Tous patients confondus	CMI vis-à-vis de l'antibiotique administré (mg/L)
<b>Nombre de patients</b>		14 (36%)	
<b>Germe en cause</b>	<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1	>32
	<i>Enterococcus avium, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae</i>	1	<i>P mirabilis</i> ≤4 et <i>K pneumoniae</i> ≤4
	<i>Enterococcus faecium, Escherichia coli, Streptococcus lutetiensis, Clostridium perfringens</i>	1	<i>E faecium</i> ≤2, <i>E coli</i> ≤4
	<i>Morganella morganii, Enterobacter aerogenes</i>	1	≤4
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	≤1, ≤4
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	≤1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	≤1
	<i>Escherichia coli</i>	3	≤4, ≤4, ≤4
	<i>Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus</i>	1	<i>E coli</i> <4
	<i>Klebsiella oxytoca et Enterobacter cloacae</i>	1	≤1
	<i>Klebsiella pneumoniae BLSE</i>	1	≤2

Moyenne en % ; CMI : concentration minimale inhibitrice

Les caractéristiques liées à l'administration des antibiotiques ont été étudiées et les résultats sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7: impact des facteurs liés à l'administration de l'antibiothérapie sur l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant**

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Antibiotique</b>					-			-
<b>Antibiotique</b>	<b>TZP</b>	15 (39%)	2 (22%)	13 (43%)	0,66			
	<b>CAZ</b>	4 (10%)	0	4 (13%)				
	<b>CEF</b>	9 (23%)	1 (11%)	8 (27%)				
	<b>MEM</b>	11 (28%)	6 (67%)	5 (17%)				
<b>Administration d'une dose de charge</b>		27 (69%)	3 (33%)	24 (80%)	0,014	1 (50%)	10 (77%)	0,48
<b>Dose en g</b>		2 [2; 4]	2 [2; 3]	2,5 [2; 4]	0,73	4	4 [4; 4]	-
<b>Temps en min</b>		30 [30; 60]	30 [30; 30]	30 [30; 60]	0,27	30	30 [30; 30]	1
<b>Mode d'administration</b>	<b>Intermittent</b>	12	6 (67%)	6 (20%)	0,016	0	1 (8%)	1
	<b>Prolongé</b>	4	1 (11%)	3 (10%)		0	3 (23%)	
	<b>Continu</b>	23	2 (22%)	21 (70%)		2 (100%)	9 (69%)	
<b>Choix de la posologie</b>	<b>Dose standard</b>	19	3 (33%)	16 (53%)	0,067	0	7 (54%)	0,133
	<b>Dose adaptée fonction rénale</b>	5	2 (22%)	3 (10%)		0	2 (15%)	
	<b>Dose adaptée au poids corrigé</b>	7	1 (11%)	6 (20%)		1 (50%)	3 (23%)	
	<b>Autre</b>	4	0	4 (13%)		0	1 (8%)	
	<b>DM</b>	4	3 (33%)	1 (3%)		1 (50%)	0	
<b>Dose par prise</b>		2 [2;4]	2 [1.5; 2]	2 [2; 4]	0,189	4 [4; 4]	4 [3; 4]	0,36
<b>Nombre de prise par jour</b>		3 [ 3;3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,559	3 [3; 3]	3,5 [3; 4]	0,54
<b>Total dose par 24h</b>		8 [6;12]	6 [4.5; 8]	8 [8; 12.8]	0,068	14 [13; 15]	16 [12; 16]	0,79
<b>Posologie selon ABW</b>		0.10 [0.075; 0.175]	0.06 [0.06; 0.1]	0.115 [0.09; 0.178]	0,128	0.215 [0.2125; 0.2175]	0.19 [0.16; 0.22]	0,49

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; ABW : adjusted body weight ; DM : données manquantes

### C > 4 CMI pendant un temps suffisant

		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Antibiotique</b>					-			-
<b>Antibiotique</b>	TZP							
	CAZ							
	CEF							
	MEM							
<b>Administration d'une dose de charge</b>		3 (75%)	0	8 (100%)	0,111	2 (33%)	3 (60%)	0,57
<b>Dose en g</b>		2 [1.5; 2]	-	2 [2; 2]		2 [2; 2]	2 [2; 2.5]	0,68
<b>Temps en min</b>		30 [30; 45]	-	45 [30; 60]	-	30 [30; 30]	120 [75; 180]	0,33
<b>Mode d'administration</b>	Intermittent	0	1	1	0,22	5 (83%)	4 (80%)	1
	Prolongé	0	0	0		1 (17%)	0	
	Continu	4 (100%)	0	7		0	1 (20%)	
<b>Choix de la posologie</b>	Dose standard	3 (75%)	1	4 (50%)	1	2 (33%)	2 (40%)	0,56
	Dose adaptée fonction rénale	0	0	1 (12.5%)		2 (33%)	0	
	Dose adaptée au poids corrigé	1 (25%)	0	1 (12.5%)		0	1 (20%)	
	Autre	0	0	2 (25%)		0	1 (20%)	
	DM	0	0	0		2 (33%)	1 (20%)	
<b>Dose par prise</b>		2 [2; 2.5]	2	2 [2; 2]	1	1.75 [1.13; 2]	1 [1; 2]	0,61
<b>Nombre de prise par jour</b>		3 [2.75; 3]	3	3 [3; 3]	1	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1
<b>Total dose par 24h</b>		7.5 [6.75; 8]	6	8 [8; 8]	0,25	5.25 [3.38; 7.50]	5 [4; 6]	0,93
<b>Posologie selon ABW</b>		0.105 [0.093; 0.118]	0.06	0.095 [0.09; 0.105]	0,323	0.06 [0.053; 0.09]	0.06 [0.05; 0.08]	0,85

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; ABW : adjusted body weight ; DM : données manquantes

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Antibiotique</b>					-			
<b>Antibiotique</b>	TZP	15 (39%)	3 (27%)	12 (43%)	0,34			
	CAZ	4 (10%)	0	4 (14%)				
	CEF	9 (23%)	1 (9%)	8 (29%)				
	MEM	11 (28%)	7 (64%)	4 (14%)				
<b>Administration d'une dose de charge</b>		27 (69%)	5 (45%)	22 (79%)	0,06	2 (66%)	9 (75%)	1
<b>Dose en g</b>		2 [2; 4]	2 [2;4]	2.5 [2; 4]	0,86	4 [4; 4]	4 [4; 4]	-
<b>Temps en min</b>		30 [30; 60]	30 [30; 30]	30 [30; 60]	0,13	30 [30; 30]	30 [30; 30]	0,814
<b>Mode d'administration</b>	Intermittent	12	7 (64%)	5 (18%)	0,02	0	1 (8%)	1
	Prolongé	4	1 (9%)	3 (11%)		0	3 (25%)	
	Continu	23	3 (27%)	20 (71%)		3 (100%)	8 (67%)	
<b>Choix de la posologie</b>	Dose standard	19	4 (36%)	15 (54%)	0,17	1 (33%)	6 (50%)	0,431
	Dose adaptée fonction rénale	5	2 (18%)	3 (11%)		0	2 (17%)	
	Dose adaptée au poids corrigé	7	2 (18%)	5 (18%)		1 (33%)	3 (25%)	
	Autre	4	0	4 (14%)		0	1 (8%)	
	DM	4	3 (27%)	1 (4%)		1 (33%)	0	
<b>Dose par prise</b>		2 [2;4]	2 [1.25; 2.75]	2 [2; 4]	0,123	4 [3.8; 4]	4 [3; 4]	0,796
<b>Nombre de prise par jour</b>		3 [3;3]	3 [3;3]	3 [3; 3]	0,597	3 [3; 3.5]	3.3 [2.8; 4]	1
<b>Total dose par 24h</b>		8 [6;12]	6 [4.25; 10]	8 [8; 12.25]	0,097	16 [14; 17]	14.5 [12; 16]	0,653
<b>Posologie selon ABW</b>		0.10 [0.075; 0.175]	0.060 [0.060; 0.145]	0.115 [0.09; 0.173]	0,146	0.21 [0.20; 0.22]	0.19 [0.16; 0.22]	0,61

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; ABW : adjusted body weight ; DM : données manquantes

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

Antibiotique		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
Antibiotique					-			-
Antibiotique	TZP							
	CAZ							
	CEF							
	MEM							
Administration d'une dose de charge		3 (75%)	0	8 (100%)	0,111	3 (43%)	2 (50%)	1
Dose en g		2 [1.5; 2]	-	2 [2; 2]		2 [2; 2]	2.5 [2.25; 2.75]	0,414
Temps en min		30 [30; 45]	-	45 [30; 60]	-	30 [30; 30]	180 [150; 210]	0,107
Mode d'administration	Intermittent	0	1	1	0,22	6 (86%)	3	0,618
	Prolongé	0	0	0		1 (14%)	0	
	Continu	4 (100%)	0	7		0	1	
Choix de la posologie	Dose standard	3 (75%)	1	4 (50%)	1	2 (29%)	2 (50%)	0,673
	Dose adaptée fonction rénale	0	0	1 (12.5%)		2 (29%)	0	
	Dose adaptée au poids corrigé	1 (25%)	0	1 (12.5%)		1 (14%)	0	
	Autre	0	0	2 (25%)		0	1 (25%)	
	DM	0	0	0		2 (29%)	1 (25%)	
Dose par prise		2 [2; 2.5]	2	2 [2; 2]	1	1.5 [1; 2]	1.5 [1; 2]	1
Nombre de prise par jour		3 [2.8; 3]	3	3 [3; 3]	1	3 [2.5; 3]	3 [3; 3]	0,32
Total dose par 24h		7.5 [6.8; 8]	6	8 [8; 8]	0,25	4.5 [3.5; 7]	5.5 [4.5; 6.75]	0,63
Posologie selon ABW		0.105 [0.093; 0.118]	0.06	0.095 [0.09; 0.105]	0,323	0.06 [0.055; 0.08]	0.065 [0.0475; 0.0825]	0,85

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; ABW : adjusted body weight ; DM : données manquantes

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

Antibiotique		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
Antibiotique					-			
Antibiotique	TZP	15 (39%)	9 (47%)	6 (30%)	0,0672			-
	CAZ	4 (10%)	0	4 (20%)				
	CEF	9 (23%)	5 (26%)	4 (20%)				
	MEM	11 (28%)	9 (47%)	2 (10%)				
Administration d'une dose de charge		27 (69%)	10 (53%)	17 (85%)	0,041	5 (56%)	6 (100%)	0,569
Dose en g		2 [2; 4]	3 [2; 4]	2 [2;4]	0,695	4 [4; 4]	4 [4; 4]	-
Temps en min		30 [30; 60]	30 [30; 30]	30 [30; 60]	0,086	30 [30; 30]	30 [30; 30]	0,465
Mode d'administration	Intermittent	12	9 (47%)	3 (15%)	0,062	0	1 (17%)	0,354
	Prolongé	4	2 (11%)	2 (10%)		1 (11%)	2 (33%)	
	Continu	23	8 (42%)	15 (75%)		8 (89%)	3 (50%)	
Choix de la posologie	Dose standard	19	9 (47%)	10 (50%)	0,31	3 (33%)	4 (67%)	0,804
	Dose adaptée fonction rénale	5	3 (16%)	2 (10%)		1 (11%)	1 (17%)	
	Dose adaptée au poids corrigé	7	4 (21%)	3 (15%)		3 (33%)	1 (17%)	
	Autre	4	0	4 (20%)		1 (11%)	0	
	DM	4	3 (16%)	1 (5%)		0	0	
Dose par prise		2 [2;4]	2 [1.25;3.25]	2 [2;4]	0,093	4 [3; 4]	4 [4; 4]	0,482
Nombre de prise par jour		3 [3;3]	3 [3;3]	3 [3;3]	0,88	3 [3; 4]	3.3 [3; 3.9]	0,951
Total dose par 24h		8 [6;12]	8 [5;12]	8.5 [8;13]	0,148	13 [12; 16]	16 [13; 17.5]	0,327
Posologie selon ABW		0.10 [0.075; 0.175]	0.09 [0.06;0.18]	0.0115 [0.098; 0.18]	0,097	0.19 [0.17; 0.21]	0.22 [0.18; 0.24]	0,258

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; ABW : adjusted body weight ; DM : données manquantes

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Antibiotique</b>					-			-
<b>Antibiotique</b>	<b>TZP</b>	—						
	<b>CAZ</b>							
	<b>CEF</b>							
	<b>MEM</b>							
<b>Administration d'une dose de charge</b>		3 (75%)	2 (67%)	6 (100%)	0,33	3 (38%)	2 (67%)	0,546
<b>Dose en g</b>		2 [1.5; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0,773	2 [2; 2]	2.5 [2.25; 2.75]	0,414
<b>Temps en min</b>		30 [30; 45]	45 [37.5; 52.5]	45 [30; 60]	1	30 [30; 30]	150 [180; 210]	0,107
<b>Mode d'administration</b>	<b>Intermittent</b>	0	2 (67%)	0	0,083	7 (88%)	2 (67%)	0,491
	<b>Prolongé</b>	0	0	0		1 (13%)	0	
	<b>Continu</b>	4 (100%)	1 (33%)	6 (100%)		0	1 (33%)	
<b>Choix de la posologie</b>	<b>Dose standard</b>	3 (75%)	3 (100%)	2 (33%)	0,762	3 (38%)	1 (33%)	0,746
	<b>Dose adaptée fonction rénale</b>	0	0	1 (17%)		2 (25%)	0	
	<b>Dose adaptée au poids corrigé</b>	1 (25%)	0	1 (17%)		1 (13%)	0	
	<b>Autre</b>	0	0	2 (33%)		0	1 (33%)	
	<b>DM</b>	0	0	0		2 (25%)	1 (33%)	
<b>Dose par prise</b>		2 [2; 2.5]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1	1.25 [1; 2]	2 [1.5; 2]	0,5726
<b>Nombre de prise par jour</b>		3 [2.8; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,637	3 [2.75; 3]	3 (27%)	0,447
<b>Total dose par 24h</b>		7.5 [6.8; 8]	8 [7; 8]	8 [8; 8]	0,645	4.25 [3; 6.5]	6 [5.5; 7.5]	0,218
<b>Posologie selon ABW</b>		0.105 [0.093; 0.118]	0.90 [0.08; 0.12]	0.095 [0.09; 0.1]	1	0.06 [0.048; 0.07]	0.08 [0.065; 0.085]	0,679

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; ABW : adjusted body weight ; DM : données manquantes

Pour l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant et >8 CMI durant un temps suffisant, on retrouve une association significative, tous antibiotiques confondus, avec la présence de l'administration d'une dose de charge et la perfusion continue (respectivement p 0,014 et p 0,041). Bien qu'elle ne soit pas significative, il existe une tendance pour l'association entre la dose totale reçue et l'objectif > 4 CMI durant 100% du temps.

Il ressort également de cette analyse que l'administration selon un mode continu, est significative pour l'obtention des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps (respectivement p 0,016 et p 0,02).

Cependant, ces associations ne sont pas retrouvées lors des analyses propres à chaque antibiotique.

La dose d'antibiotique reçue et ayant permis d'atteindre les objectifs de concentration recommandés par la SFAR de C >4 CMI durant 100% du temps était de 14,5g/24h pour la TZP, 7,5g/24h pour la CAZ, 8g/24h pour la CEF et 5,5g/24h pour le MEM. A noter que ces doses ne sont pas significativement différentes des doses n'ayant pas permis d'atteindre les objectifs de concentration.

Les différents facteurs susceptibles d'influencer les paramètres PK/PD ont été recensés, et leur influence ou non sur l'atteinte de la cible pharmacocinétique. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 : impact des facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant**

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Param susceptibles d'influencer concent.</b>					-			-
Quantité de remplissage durant les 24 premières heures		1268 [985;2412]	1000 [1000; 2000]	1603,5 [962,5; 3002]	0,581	1500 [1250; 1750]	2000 [1200; 4200]	0,61
Volumes des urines des 24 premières heures		1275 [875; 1825]	1600 [1275; 2050]	1150 [737,5; 1700]	0,162	1950 [1925; 1975]	1000 [850; 1350]	0,27
Balance hydrique (mL)		-100 [-640; 1175]	-546[-1100; -200]	507 [-423,3; 1494]	0,005	-600 [-850; -350]	490 [-150; 3250]	0,23
Nb individus pour Albuminémie		n=33	n=8	n=25	-	n=2	n=10	-
Albuminémie. (g/L)		26 [21; 29]	25,1 [21; 26]	26,3 [21; 30]	0,22	24,10 [23,55; 24,65]	22,15 [22,08; 22,83]	0,76
Nb individus pour Cl <sub>cr</sub>		n=26	n=6	n=20	-	n=0	n=8	-
Patients dialysés		3	1 (11%)	2 (7%)	-	0	3 (23%)	-
Cl <sub>cr</sub> (hors patients dialysés) (mL/min)		66,9 [40,2; 100,9]	76 [46,8; 97]	66,9 [38,3; 101,7]	0,84	-	44,55 [38,25; 71,50]	-

Médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; Cl<sub>cr</sub> : Clairance de la Créatinine ; Nb : nombre

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Param susceptibles d'influencer concent.</b>					-			-
Quantité de remplissage durant les 24 premières heures		1962 [1400; 2452]	2000	1114 [335; 2284]	0,889	1000 [1000; 1000]	1000 [970; 1507]	0,92
Volumes des urines des 24 premières heures		1725 [1550; 1988]	22000	1400 [1075; 1663]	0,22	1300 [1200; 1300]	620 [250; 700]	0,29
Balance hydrique (mL)		562 [-157; 797]	-200	580 [-703; 1642]	0,89	-675 [-1513; -362]	300 [-193; 970]	0,03
Nb individus pour Albuminémie		n=4	n=1	n=8	-	n=5	n=3	-
Albuminémie. (g/L)		25,5 [22,6; 29,3]	29,4	29,5 [27,8; 30,3]	1	25 [14,8; 26]	26 [24,9; 29,5]	0,36
Nb individus pour Cl <sub>cr</sub>		n=4	n=1	n=5	-	n=5	n=3	-
Patients dialysés		0	0	0	-	0	0	-
Cl <sub>cr</sub> (hors patients dialysés) (mL/min)		106 [103; 129]	44	81,7 [71,7; 98,2]	0,33	96,8 [55; 97]	22 [17,3; 28,8]	0,25

Médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; Cl<sub>cr</sub> : Clairance de la Créatinine ; Nb : nombre

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

	Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Param susceptibles d'influencer concent.</b>				-			-
Quantité de remplissage durant les 24 premières heures	1268 [985;2412]	1000 [1000; 1500]	1700 [967; 3177]	0,253	1000 [750; 1500]	2000 [1238; 4275]	0,17
Volumes des urines des 24 premières heures	1275 [875; 1825]	1300 [1050; 1975]	1225 [792.5; 1712.5]	0,466	1900 [1450; 1950]	1100 [737.5; 1587.5]	0,47
Balance hydrique (mL)	-100 [-640; 1175]	-500 [-951.5; -200]	562 [-299.8; 1635]	0,005	-500 [-800; -300]	695 [225; 3325]	0,101
Nb individus pour Albuminémie	n=33	n=10	n=23	-	n=3	n=9	-
Albuminémie. (g/L)	26 [21; 29]	24.4 [20.7; 25.8]	27 [22.2;30]	0,08	23 [12.5; 24.1]	23.3 [20.6; 26.3]	0,864
Nb individus pour Cl <sub>cr</sub>	n=26	n=8	n=18	-	n=1	n=7	-
Patients dialysés	3	0	3 (11%)	-	0	3	-
Cl <sub>cr</sub> (hors patients dialysés) (mL/min)	66.9 [40.2; 100.9]	76 [46.8; 97]	66.9 [38.3; 101.7]	0,98	238	43.9 [37.5; 53.6]	0,25

Médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; Cl<sub>cr</sub> : Clairance de la Créatinine ; Nb : nombre

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

	Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Param susceptibles d'influencer concent.</b>				-			-
Quantité de remplissage durant les 24 premières heures	1962 [1400; 2452]	2000	1114 [335; 2284]	0,889	1000 [1000; 1000]	1238 [727; 2005]	0,92
Volumes des urines des 24 premières heures	1725 [1550; 1988]	22000	1400 [1075; 1663]	0,22	1250 [825; 1300]	435 [187.5; 890]	0,336
Balance hydrique (mL)	562 [-157; 796.5]	-200	580 [-703; 1642]	0,89	- 546 [-1276; -250]	388 [-300; 1215]	0,109
Nb individus pour Albuminémie	n=4	n=1	n=8	-	n=6	n=2	-
Albuminémie. (g/L)	25.5 [22.6; 29.3]	29.4	29.5 [27.8; 30.3]	1	24.5 [17.1; 25.8]	29.5 [27.8; 31.3]	0,124
Nb individus pour Cl <sub>cr</sub>	n=4	n=1	n=5	-	n=6	n=2	-
Patients dialysés	0	0	0	-	0	0	-
Cl <sub>cr</sub> (hors patients dialysés) (mL/min)	105 [103; 129]	44	81.7 [71.7; 98.2]	0,33	75.9 [30.3; 97]	24.1 [18.4; 29.9]	0,429

Médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; Cl<sub>cr</sub> : Clairance de la Créatinine ; Nb : nombre

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

	Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Param susceptibles d'influencer concent.</b>				-			-
Quantité de remplissage durant les 24 premières heures	1268 [985;2412]	1000 [862; 2090]	1850 [1264; 3227]	0,099	1200 [1000; 3300]	2000 [1775; 3650]	0,26
Volumes des urines des 24 premières heures	1275 [875; 1825]	1275 [738; 1788]	1300 [988; 1838]	657	1250 [1000; 1900]	975 [538; 2410]	0,72
Balance hydrique (mL)	-100 [-640; 1175]	-200 [-674.5; 685]	507 [-630; 1527]	0,23	350 [-150; 900]	770 [-627.5; 2925]	0,69
Nb individus pour Albuminémie	n=33	n=16	n=17	-	n=7	n=5	-
Albuminémie. (g/L)	26 [21; 29]	25.1 [20.4; 26.7]	27 [23.3; 30]	0,33	23 [20.25; 24.8]	23.3 [21; 27]	0,64
Nb individus pour Cl <sub>Cr</sub>	n=26	n=13	n=13	-	n=5	n=3	-
Patients dialysés	3	1 (5%)	2 (10%)	-	1 (11%)	2 (33%)	
Cl <sub>Cr</sub> (hors patients dialysés) (mL/min)	66.9 [40.2; 100.9]	55 [43.9; 100]	71.7 [36;101.2]	1	45.2 [43.9; 100]	36 [24.5; 49]	0,25

Médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; Cl<sub>Cr</sub> : Clairance de la Créatinine ; Nb : nombre

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

	Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Param susceptibles d'influencer concent.</b>				-			-
Quantité de remplissage durant les 24 premières heures	1962 [1400; 2452]	320 [160; 1160]	1723 [1037; 2995]	0,167	1000 [992; 1000]	1507 [754; 2504]	0,748
Volumes des urines des 24 premières heures	1725 [1550; 1988]	1850 [1725; 2025]	1200 [1025; 1450]	0,095	1200 [400; 1300]	620 [435; 1160]	1
Balance hydrique (mL)	562 [-157; 796.5]	-200 [-900; 665]	580 [-530; 1809]	0,548	-1040 [-4250; -75]	-193 [-407; 879]	0,376
Nb individus pour Albuminémie	n=4	n=3	n=6	-	n=7	n=1	-
Albuminémie. (g/L)	25.5 [22.6; 29.3]	29.5 [27.7; 30]	26 [21; 29]	0,697	25 [19.3; 26]	26	0,655
Nb individus pour Cl <sub>Cr</sub>	n=4	n=2	n=4	-	n=6	n=2	-
Patients dialysés	0	0	0	-	0	0	-
Cl <sub>Cr</sub> (hors patients dialysés) (mL/min)	106.1 [102.6; 129.1]	86.5 [62.3; 107.8]	76.7 [65.5; 85.8]	1	75.9 [30.3; 97]	24.1 [18.4; 20.9]	0,429

Médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; Cl<sub>Cr</sub> : Clairance de la Créatinine ; Nb : nombre

Dans l'analyse confondue de tous les antibiotiques, on retrouve une association significative en défaveur d'une balance hydrique trop négative pour l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps (respectivement p 0,005 et p 0,005). Cette association est également retrouvée de manière significative pour l'atteinte des concentrations > 4 CMI durant un temps suffisant pour le MEM (p 0,03).

## 2. Evolution de l'infection et devenir des patients selon l'atteinte ou non des cibles de concentration

Les paramètres témoignant de l'évolution de l'infection selon l'atteinte ou non des différentes cibles pharmacocinétiques de *P. aeruginosa* pour l'ensemble des antibiotiques étudiés sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9 : impact de l'atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant, >4 CMI durant 100% du temps et >8 CMI durant un temps suffisant sur l'évolution de l'infection**

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
Evolution		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
Évolution à J14	Guérison	22	5 (56%)	17 (63%)	0,34	2 (100%)	7 (54%)	1
	Amélioration	7	3 (33%)	4 (13%)		0	2 (15%)	
	Échec	10	1 (11%)	9 (30%)		0	4 (31%)	
Nombre de jours passés hors réanimation à J28		17.5 [5;23]	18 [3.5; 23]	17.5 [8.5; 23]	0,98	23.5 [22.8; 24.3]	14 [0; 23.5]	0,27
Nombre de jours passés sans ventilation à J28		17.5 [0.5;24]	2 [0; 20]	21 [3.5;25.5]	0,14	20 [19; 21]	17 [4.5; 24]	0,92
Survie à J14		30 (77%)	9 (100%)	21 (70%)	0,09	2 (100%)	9 (69%)	1
Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30		27 (69%)	8 (89%)	19 (57%)	0,41	2 (100%)	8 (62%)	1
Nb individus pour délai leucocytes		n=23	n=5	n=18	-	n=1	n=10	-
Délai de normalisation des leucocytes (j)		5 [2;12.5]	2 [2;12]	5.5 [2;12]	0,57	15	4 [1.5; 15]	0,63

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; J : jours ; Nb : nombre

C > 4 CMI pendant un temps suffisant								
		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Evolution</b>					-			-
Évolution à J14	Guérison	3 (75%)	1 (100%)	5 (63.5%)	1	2 (33%)	2 (40%)	0,25
	Amélioration	1 (25%)	0	1 (12.5%)		3 (50%)	0	
	Échec	0	0	2 (25%)		1 (17%)	3 (60%)	
Nombre de jours passés hors réanimation à J28		14 [7; 15]	-	20 [15; 20]	-	7 [0; 16.3]	23 [21.5; 23]	0,19
Nombre de jours passés sans ventilation à J28		22 [11; 23]	2	18.5 [4; 24.8]	0,8	0 [0; 5.8]	27 [15; 27.5]	0,099
Survie à J14		4 (100%)	1 (100%)	6 (75%)	1	6 (100%)	2 (40%)	0,061
Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30		4 (100%)	1 (100%)	5 (63.5%)	1	5 (83%)	2 (40%)	0,24
Nb individus pour délai leucocytes		n=3	n=1	n=3	-	n=3	n=2	-
Délai de normalisation des leucocytes (j)		9 [9; 11]	2	6 [4.5; 7]	0,5	2 [1; 7]	2 [2; 2]	1

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; J : jours ; Nb : nombre

C > 4 CMI pendant 100% du temps								
		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Evolution</b>					-			-
Évolution à J14	Guérison	22	7 (64%)	15 (54%)	0,33	3 (100%)	6 (50%)	0,68
	Amélioration	7	3 (27%)	4 (14%)		0	2 (17%)	
	Échec	10	1 (9%)	9 (32%)		0	4 (33%)	
Nombre de jours passés hors réanimation à J28		17.5 [5;23]	18 [10;23]	17.5 [5;22]	0,88	22 [17.5; 23.5]	16.5 [0; 23.8]	0,55
Nombre de jours passés sans ventilation à J28		17.5 [0.5;24]	17 [0;25]	17.5 [0.5;24]	0,36	18 [17.5; 20]	19.5 [4.25; 24.5]	1
Survie à J14		30 (77%)	11 (100%)	19 (68%)	0,04	3 (100%)	8 (67%)	0,52
Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30		27 (69%)	10 (91%)	17 (61%)	0,15	3 (100%)	7 (58%)	0,6
Nb individus pour délai leucocytes		n=23	n=7	n=16	-	n=2	n=9	-
Délai de normalisation des leucocytes (j)		5 [2;12.5]	2 [2;7.5]	7 [3;13.5]	0,31	9 [6; 12]	5 [1; 15]	1

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; J : jours ; Nb : nombre

### C > 4 CMI pendant 100% du temps

Evolution		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Evolution</b>					-			-
Évolution à J14	Guérison	3 (75%)	1 (100%)	5 (63.5%)	1	3 (43%)	1 (25%)	0,2
	Amélioration	1 (25%)	0	1 (12.5%)		3 (43%)	0	
	Échec	0	0	2 (25%)		1 (14%)	3 (75%)	
Nombre de jours passés hors réanimation à J28		14 [7; 15]	-	20 [15; 20]	-	14 [0; 23]	21.5 [20.8; 22.3]	0,543
Nombre de jours passés sans ventilation à J28		22 [11; 23]	2	18.5 [4; 24.8]	0,8	0 [0; 23]	15.5 [9.3; 21.8]	0,315
Survie à J14		4 (100%)	1 (100%)	6 (75%)	1	7 (100%)	1 (25%)	0,024
Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30		4 (100%)	1 (100%)	5 (63.5%)	1	6 (86%)	1 (25%)	0,088
Nb individus pour délai leucocytes		n=3	n=1	n=3	-	n=4	n=1	-
Délai de normalisation des leucocytes (j)		9 [9; 11]	2	6 [4.5; 7]	0,5	2 [1.5; 4]	2	1

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; J : jours ; Nb : nombre

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

Evolution		Tous patients	Objectif PK non atteint tous ATB	Objectif PK atteint tous ATB	P-value	Objectif PK non atteint TZP	Objectif PK atteint TZP	P-value TZP
<b>Evolution</b>					-			
Évolution à J14	Guérison	22	10 (53%)	12 (60%)	0,47	7 (78%)	2 (33%)	0,491
	Amélioration	7	5 (26%)	2 (10%)		1 (11%)	1 (17%)	
	Échec	10	4 (21%)	6 (30%)		1 (11%)	3 (50%)	
Nombre de jours passés hors réanimation à J28		17.5 [5;23]	20.5 [10; 23]	15.5 [5;20.5]	0,57	22.5 [17.5; 24.25]	0 [0; 14]	0,119
Nombre de jours passés sans ventilation à J28		17.5 [0.5;24]	11 [0;23]	21.5 [4; 26.5]	0,19	16 [4; 23]	17.5 [0.5; 23.8]	0,659
Survie à J14		30 (77%)	16 (84%)	14 (70%)	0,45	8 (89%)	3 (50%)	0,282
Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30		27 (69%)	14 (74%)	13 (65%)	1	7 (78%)	3 (50%)	0,152
Nb individus pour délai leucocytes		n=23	n=11	n=12	-	n=9	n=6	-
Délai de normalisation des leucocytes (j)		5 [2;12.5]	3 [2;13.5]	7 [2;10]	0,95	8 [0.8; 15.3]	5 [2; 12.5]	0,848

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; ATB : antibiotiques ; TZP : pipéracilline-tazobactam ; J : jours ; Nb : nombre

### C > 8 CMI pendant un temps suffisant

Evolution		Objectif PK atteint CAZ	Objectif PK non atteint CEF	Objectif PK atteint CEF	P-value CEF	Objectif PK non atteint MEM	Objectif PK atteint MEM	P-value MEM
<b>Evolution à J14</b>	<b>Guérison</b>	3 (75%)	1 (33%)	5 (83%)	0,5	3 (38%)	1 (33%)	0,709
	<b>Amélioration</b>	1 (25%)	1 (33%)	0		3 (38%)	0	
	<b>Échec</b>	0	1 (33%)	1 (17%)		2 (25%)	2 (67%)	
<b>Nombre de jours passés hors réanimation à J28</b>		14 [7; 15]	-	20 [15; 20]	-	14 [0; 23]	21.5 [20.8; 22.3]	0,543
<b>Nombre de jours passés sans ventilation à J28</b>		22 [11; 23]	1 [0.5; 1.5]	21 [16; 26]	0,241	0 [0; 23]	9.3 [15.5; 21.8]	0,315
<b>Survie à J14</b>		4 (100%)	2 (67%)	5 (83%)	1	7 (88%)	1 (33%)	0,152
<b>Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30</b>		4 (100%)	1 (33%)	5 (83%)	0,226	6 (75%)	1 (33%)	0,491
<b>Nb individus pour délai leucocytes</b>		n=3	n=1	n=3	-	n=4	n=1	-
<b>Délai de normalisation des leucocytes (j)</b>		9 [9; 11]	2	6 [4.5; 7]	0,5	2 [1.5; 4.5]	2 (67%)	1

Moyenne en % ; médiane et interquartiles ; C : concentrations ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK : pharmacocinétique ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; MEM : méropénème ; J : jours ; Nb : nombre

Dans cette analyse, on retrouve uniquement une association significative entre la non atteinte des concentrations cibles >4 CMI durant 100% du temps et la survie des patients à J14 pour l'analyse confondue de tous les antibiotiques et l'analyse individuelle du MEM (respectivement p 0,04 et p 0,024).

Aucune autre association n'est mise en évidence entre l'évolution de l'infection ou le devenir du patient et l'atteinte ou non des différentes cibles considérées.

## **D. Discussion**

### **1. Analyse des résultats obtenus au regard des données existantes**

#### **a) Critère de jugement principal**

Cette étude vise à déterminer si les posologies de bêta-lactamines large spectre utilisées en routine chez le sujet obèse septique permettent d'atteindre des concentrations suffisantes pour traiter des pathogènes à CMI élevée.

La prescription des bêta-lactamines dans le but d'atteindre les cibles de CMI est déterminée par un comité d'experts selon les résultats de revues de littératures. Les sociétés savantes comme la SFAR formalisent ensuite des recommandations et des suggestions. Ces recommandations sont donc, par définition, amenées à évoluer au cours du temps.

En 2015, l'effet maximal bactéricide des pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes nécessitait le maintien de concentrations efficaces (C) durant un temps suffisant soit respectivement 50%, 70% et 40% de l'intervalle entre deux administrations.

Lors du dernier rapport de la SFAR en 2018 concernant la prescription des bêta-lactamines en réanimation, les experts suggèrent de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose ( $fT \geq 4$  à  $8 \times CMI$  à 100 %) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves. (16)

Dans notre étude, 28 (72%) des 39 patients avaient pu atteindre les objectifs de  $C > 4 CMI$  100%. Mais autrement dit, 28% des patients avaient des concentrations non conformes avec les objectifs définis par la SFAR en 2018. 20% des patients ayant reçu de la TZP, 0% de la CAZ, 11% de la CEF et 64% du MEM n'avaient pas pu atteindre ces objectifs de concentration.

Lorsqu'on considère la cible de  $C > 4 CMI$  durant un temps suffisant, 30 des 39 patients soit 77% des patients analysés ont pu atteindre cette cible et donc 23% n'ont pas pu l'atteindre, avec 45% dans le groupe MEM et 13% dans le groupe TZP.

Pour les molécules pour lesquelles on ne dispose pas de seuil toxique validé, les experts suggèrent qu'il est inutile, voire dangereux, de dépasser une concentration plasmatique de bêta-lactamines supérieure à 8 fois la CMI de la bactérie incriminée.

Le rapport  $fC_{min}/CMI$  supérieur à 8 a été rapporté comme associé à une détérioration significative du statut neurologique chez environ la moitié des patients traités par pipéracilline/tazobactam ou céfépime et chez environ deux-tiers des patients traités par méropénème. Par conséquent, la balance bénéfice-risque diminue très probablement lorsque  $fC_{min}$  devient supérieure à  $8 \times CMI$ . (16,28)

Dans notre étude, 20 des 39 patients, soit 51% des patients tous antibiotiques confondus, avaient, selon la SFAR, un surrisque de toxicité neurologique, bien qu'aucun effet secondaire de ce type n'ait été recensé.

Ces patients étaient surtout ceux ayant reçu CAZ (100%) et CEF (67%). Seulement 40% et 27% des groupes TZP et MEM avaient des  $C > 8 CMI$ .

Ces résultats concordent avec la littérature existante :

Dans une étude rétrospective cas-témoins menée en réanimation, Hites et al. ont évalué les dosages des bêta-lactamines (les mêmes que ceux de l'étude présentée ici) chez 49 patients obèses et 59 patients non obèses. Les schémas posologiques standard utilisés ont entraîné des concentrations plasmatiques insuffisantes chez 32 % des patients et des concentrations surdosées chez 25 %. Pour le méropénème, plus de patients obèses présentaient des concentrations insuffisantes que les patients non obèses (35% versus 0 % ;  $P = 0,02$ ). (28)

Alobaid et al. ont également travaillé sur l'influence de l'obésité sur les concentrations de pipéracilline-tazobactam et de méropénème en réanimation : si ils ont également mis en évidence une diminution de la probabilité d'atteindre les cibles de concentrations fixées chez les patients critiques en général, ils ont à l'inverse observé des concentrations significativement réduites en pipéracilline-tazobactam, et pas en méropénème, chez les patients obèses, comparativement aux patients non obèses (29).

Cependant, chez les patients non obèses de réanimation, il existe également un risque de sous dosage non négligeable puisque dans une étude rétrospective de Satori et al., les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines ont été collectées pour 64 patients après une dose de charge de 2 g avec une dose d'entretien était de 6 g pour le céfépime, le céfotaxime et la ceftazidime et de 4 g pour le méropénème. A 24h du début de l'antibiothérapie, les concentrations plasmatiques du céfépime, céfotaxime, ceftazidime et du méropénème étaient inférieures à la concentration efficace pour respectivement 36,4 %, 45,5 %, 53,8 % et 42,9 % des patients. (30)

Carlier et al. ont réalisé une étude pharmacocinétique prospective et observationnelle dans une unité de soins intensifs médicaux et chirurgicaux chez 61 patients en se concentrant sur le méropénème et le pipéracilline-tazobactam. Malgré l'utilisation d'une perfusion prolongée, 18 % des patients recevant du méropénème n'ont pas atteint l'objectif PK/PD de 50 % f T>CMI, tandis que 59 % n'ont pas atteint 100 % f T>CMI. Les résultats de l'association pipéracilline-tazobactam étaient similaires, 20 % des patients n'atteignant pas 50 % f T>MIC et 42 % n'atteignant pas 100 % f T>MIC. (31)

De plus, une étude observationnelle d'Ehmann et al. prospective monocentrique utilisant du méropénème (1 000 mg, perfusion de 30 min, toutes les 8 h) chez 48 patients critiques a révélé une grande variabilité des concentrations de méropénem. L'atteinte de la cible 100 % T > 4CMI n'était que de 20,6 %. (32)

Plus récemment en 2020, une étude d'Abdulla et al., portant sur 147 patients en soins intensifs recevant l'un des nombreux bêta-lactamines (amoxicilline +/- acide clavulanique, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, céfuroxime et méropénem), retrouvait que seulement 36,7 % ont atteint la cible 100 % fT > 4CMI. (33)

Ainsi, la littérature s'accorde à dire que les sujets obèses critiques sont à risque de présenter un sous dosage en bêta-lactamine quand des pathogènes à CMI élevée sont ciblés. Notre étude semble également aller dans ce sens. Cependant, comme le montrent les autres études précédemment citées, ce risque de sous dosage est déjà largement présent chez le patient non obèse de soins critiques, et on peut se poser la question du risque spécifique lié à l'obésité.

#### ***b) Critères de jugement secondaires***

Bien que nos effectifs soient pour le moment trop faibles pour permettre aux tests statistiques de mettre en évidence des différences significatives entre les patients correctement exposés ou non, certaines tendances peuvent être dégagées.

##### ***❖ Paramètres propres à la population étudiée***

Aucune association n'a été retrouvée concernant le sexe ou l'âge des patients.

L'obtention des concentrations cibles n'était pas associée avec la valeur de l'IMC sauf pour le groupe TZP où l'IMC était significativement plus haut (32 contre 42,5 kg/m<sup>2</sup>) dans le groupe ayant pu atteindre les concentrations cibles. Ce résultat souligne la difficulté de prévision des concentrations observées, devant son caractère paradoxal (l'IMC étant en théorie associé à une augmentation du Vd), lié aux interactions multiples influant sur le PK des antibiotiques. (50)

##### ***❖ Paramètres propres à l'infection***

Aucune association n'a été trouvée avec le traitement chirurgical de l'infection, ni pour la présence ou non d'une documentation.

La TZP où le groupe ayant atteint des concentrations >4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps avaient dans des scores SOFA dans l'ensemble plus élevé que le groupe n'ayant pas atteint de telles cibles. Les doses de TZP du groupe ayant atteint les objectifs de concentration n'étaient pas supérieures à celles n'ayant pas permis d'atteindre les objectifs.

Cette information semble discordante avec la notion de sous-dosage associée à la gravité septique (24, 50). Cependant, des défaillances viscérales peuvent aussi expliquer ces résultats.

❖ Posologie, mode d'administration et autres facteurs susceptibles d'influencer les paramètres PK/PD

L'administration d'une dose de charge, tous antibiotiques confondus, était associée significativement à l'obtention des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant et >8 CMI durant un temps suffisant. Bien qu'elle ne soit pas significative, cette association est retrouvée pour un objectif > 4 CMI durant 100% du temps.

En effet, respectivement 80 et 79% des patients qui avaient atteint une concentration cible >4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps avaient reçu une dose de charge. Ces résultats sont cependant liés aux groupes traités par céphalosporines.

Il ressort également de cette analyse que l'administration selon un mode continu, est significative pour l'obtention des concentrations cibles >4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps, ce qui correspond à 70% de notre étude.

La majorité des antibiotiques a été administrée sur un mode continu, sauf le MEM pour lequel seulement 20% des patients ont été traités par perfusion continue.

Ceci est en accord avec les recommandations qui préconisent l'administration d'une dose de charge suivie d'une perfusion sur un mode continu (17).

Afin d'obtenir les objectifs fixés par la SFAR en 2018, la dose totale par 24h de TZP était en moyenne de 14,5 g/24h, celle de la CAZ de 7,5 g/24h, de la CEF de 8 g/24h et celle du MEM de 5,5 g/24h.

Ces doses ne sont pas significativement différentes des doses n'ayant pas permis d'atteindre les objectifs de concentration. La posologie de TZP moyenne, supérieure dans le groupe insuffisamment exposé, reflète le caractère imprévu des résultats obtenus.

Pour la TZP, la littérature cependant semble être en faveur de posologies plus élevées; même si les conclusions des études sont variables.

Dans une étude de J. Veillette et al., des dosages sériques de TZP ont été réalisés chez 28 patients obèses avec une cible PK/PD (100 % f T > 16/4 mg/L) et retrouvaient qu'une dose standard de 4,5 g toutes les 6 h aurait atteint l'objectif pour seulement 1/12 (8 %) patients avec une clairance de la créatinine  $\geq$  80 mL/min et 13/28 (46 %) pour tous les patients inclus. (34)

Dans une autre étude, Jung et al. ont travaillé sur la pharmacocinétique de la TZP en administration continue chez des sujets septiques obèses et non obèses. Ils ont observé une augmentation du risque de sous dosage chez les sujets obèses lorsqu'un pathogène à CMI élevée était ciblé, y compris à la posologie standard supérieure de 16g/24h (35). Sturm et al. ont en revanche effectué une analyse pharmacocinétique de la TZP chez le sujet obèse en réanimation chirurgicale. Ils en ont conclu que les posologies devaient être adaptées mais que des doses supérieures à 16g/j ne semblaient pas nécessaires (36).

Pour le MEM, les posologies utilisées ayant permis ou non d'atteindre les objectifs de concentration sont plus en accord avec les dernières études:

Une étude observationnelle prospective monocentrique utilisant du méropénème (1 000 mg, perfusion de 30 min, toutes les 8 h) chez 48 patients critiques a révélé une grande variabilité des concentrations de méropénème. L'atteinte de la cible 100 % T > 4 CMI n'était que de 20,6 %. (32)

Cheatham et al. se sont intéressés aussi à l'efficacité des posologies standard de MEM chez les sujets obèses en réanimation. Dans cette étude, il a été mis en évidence que seules les posologies standard les plus élevées (2gx3/j ou 1gx4/j en administration prolongée sur 3h) permettaient l'obtention de concentrations efficaces pour traiter d'éventuels germes résistants (37).

Par ailleurs, on retrouve une association significative entre la balance hydrique positive et l'obtention des concentrations cibles > 4 CMI durant un temps suffisant et durant 100% du temps tous antibiotiques confondus et dans l'analyse du MEM. Ces résultats sont à considérer avec prudence, devant la difficulté du recueil de ces données.

Une balance hydrique positive aurait tendance à être liée à une majoration du Vd, et donc plutôt associée à un risque de sous dosage des bêta-lactamines par un effet de dilution des médicaments hydrophiles (à posologie similaire comme c'est le cas ici), comme cela a été décrit pour l'Amikacine (51, 54). Il est cependant probable qu'elle soit associée à d'autres facteurs influant sur la PK, avec pour résultat une "imprévisibilité" des dosages sériques.

Concernant l'albuminémie, nous ne retrouvons aucune association significative pour l'obtention des concentrations cibles même si les valeurs d'albumine étaient plus faibles dans le groupe n'ayant pas atteint les concentrations cibles (en moyenne 24,4 contre 27g/l).

Concernant la clairance, aucune association n'avait pu être mise en évidence, avec une proportion importante de données manquantes.

Plusieurs études chez le patient septique obèse (28,29,34) ou non (32,33) ont identifié la clairance de la créatinine élevée (ClCr > 80 mL/min) et "l'hyperclairance" ( ClCr > 120–130 mL/min) comme un facteur de risque de sous-dosage.

Ici, nous ne pouvons pas tirer de conclusion concernant l'impact de l'épuration extra-rénale devant l'effectif trop faible. Ce sujet peu étudié (30) est actuellement en cours d'investigation (40).

Enfin, c'est dans le groupe MEM qu'il semble y avoir le plus de risque de sous dosage puisque seulement 36% des patients ont pu atteindre les objectifs de concentrations >4 CMI durant 100% du temps.

La répartition des caractéristiques propres aux patients, à l'infection, à la dose administrée et à la présence ou non d'une dose de charge étaient quasiment identiques entre les patients qui avaient et ceux qui n'avaient pas atteint les objectifs de concentrations.

Dans l'analyse du MEM, seule la présence d'une balance hydrique positive contre une balance hydrique négative était associée significativement avec l'objectif d'exposition. Ces résultats semblent paradoxaux, mais sont à pondérer par les données manquantes, notamment concernant l'albuminémie et la clairance, qui pourraient peut-être les expliquer.

Les analyses portant sur les facteurs susceptibles d'influencer les concentrations de CEF et CAZ n'étaient pas interprétables car tous les patients du groupe CAZ (4 patients) et 8 patients sur 9 du groupe CEF avaient des C>4 CMI 100%. Les patients du groupe CAZ et CEF avaient des infections majoritairement documentées, un score de SOFA plutôt bas à 4, recevant une dose de charge et une administration sur un mode continu.

#### ❖ Critères d'évolution clinico-biologique

Les résultats concernant l'évolution clinico-biologique des patients sont surprenants, les patients moins exposés présentant une meilleure survie, sans différence significative, en analyse univariée.

Ils doivent être interprétés avec précaution, car ils ne rejoignent pas les rares données publiées (39, 51): cette analyse est un objectif secondaire en raison de l'effectif insuffisant, les associations d'antibiotiques, les délais d'instauration, traitements associés (drainage chirurgical ou radiologique) n'ont pas été évalués.

Par ailleurs, les cibles de concentration fixées visaient à traiter des germes à CMI élevée, alors que les germes isolés dans cette étude présentaient des CMI basses, ce qui peut comporter un biais majeur dans cette analyse.

De plus, seules les données concernant les quatre bêta-lactamines étudiées ont été recueillies, et l'influence des éventuelles associations d'antibiotiques sur l'évolution clinico-biologique n'est pas prise en compte. Ces statistiques ne sont donc pas représentatives du devenir des patients au regard de l'efficacité réelle du traitement qui leur a été administré.

Par ailleurs, dans la littérature aussi, l'impact d'un traitement ajusté sur le pronostic clinique chez les patients souffrant d'obésité sévère n'est pas clairement établi (42).

L'impact de l'optimisation PK/PD sur le pronostic, clinique, l'émergence de la résistance aux antimicrobiens nécessite des investigations complémentaires au vu des données actuelles.

### ❖ Risque de toxicité

Dans notre étude, 20 des 39 patients, soit 51% des patients présentaient un surrisque de toxicité neurologique devant des concentrations >8 CMI. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable rapporté à l'administration des bêta-lactamines. Cependant, il faut souligner que la neurotoxicité est particulièrement difficilement évaluable devant des facteurs confondants (médicaments sédatifs, délirium). L'absence de monitoring rigoureux du délirium (51) peut par ailleurs sous-estimer la neurotoxicité.

Les patients concernés étaient surtout ceux ayant reçu CAZ (100%) et CEF (67%). Seulement 40% et 27% des groupes TZP et MEM avaient des C > 8 CMI.

L'administration d'une dose de charge était significativement associée à des concentrations supratherapeutiques (85% des patients, soit 100% des patients du groupe TZP et CEF, 75% CAZ et 67% MEM). La perfusion continue et un remplissage important sur les 24 premières heures (environ 2l contre 1l) semblaient également associés à une C >8 CMI, sans significativité.

### **c) Disponibilité des dosages et perspectives**

L'utilisation d'une optimisation PK/PD, telle que préconisée par les sociétés savantes pour une médecine de précision, requiert un suivi thérapeutique voire des logiciels d'adaptation des posologies. Certaines ressources peuvent ne pas être disponibles dans tous les contextes.

Une limite majeure à la mise en œuvre de cette pratique est le manque fréquent d'équipement ou d'expertise pour quantifier les bêta-lactamines et adapter leur suivi thérapeutique, même si certains laboratoires annoncent ces services et les réalisent régulièrement. (19)

Par ailleurs, le transport d'échantillons vers et depuis un laboratoire extérieur est préjudiciable au délai d'exécution pour une adaptation thérapeutique, chez des patients subissant des changements physiologiques et interventionnels pouvant influencer la pharmacocinétique. (39)

Plusieurs lacunes dans les connaissances concernant le suivi thérapeutique des bêta-lactamines subsistent. Des logiciels d'adaptation thérapeutique sont proposés (53) où l'utilisation des données issues du suivi thérapeutique vise à améliorer leurs performances. (38)

## 2. Limites méthodologiques

Certains aspects méthodologiques de l'étude peuvent être à l'origine d'imprécisions et incertitudes quant à l'interprétation des résultats obtenus.

### **a) Concentrations sériques/concentrations tissulaires**

Le dosage des concentrations d'antibiotiques au niveau plasmatique est un premier point discutable. En effet, celles-ci ne constituent pas un reflet exact des concentrations tissulaires, qui dépendent des propriétés de diffusion de l'antibiotique dans le tissu infecté (14,15). Ce phénomène est d'autant plus important dans la situation particulière des patients de réanimation, susceptibles de présenter des défaillances microvasculaires et/ou dont la prise en charge par des traitements vasopresseurs peut impacter la diffusion tissulaire des molécules (50). Ainsi, même si l'atteinte de concentrations plasmatiques considérées comme efficaces est à même de permettre le traitement de la bactériémie, l'efficacité de l'antibiotique au niveau du foyer infectieux ne peut être extrapolée avec certitude.

Les données établies chez l'obèse sont parcellaires, et retrouvent que les concentrations maximales chez les patients obèses étaient plus faibles que dans le groupe témoin non obèse, le volume de distribution était plus élevé, la clairance comparable et la demi-vie plus longue (45), sans différence sur l'indice PK/PD T > CMI après une seule perfusion.

La réalisation de dosages tissulaires implique cependant d'importantes difficultés, et seuls les prélèvements sanguins sont envisageables en pratique clinique.

### **b) Nombre de dosages**

Le nombre et les moments de prélèvements ont été fixés de manière à obtenir les concentrations plasmatiques en antibiotiques correspondant aux temps d'exposition déterminés pour chaque antibiotique, après concertation avec le laboratoire de toxicologie à différents instants clés. Cependant, ces points de repère ne donnent qu'une indication de l'évolution des concentrations plasmatiques : le nombre de dosages n'est pas suffisant pour permettre d'établir une cinétique précise de leurs variations, liées aussi à la prise en charge, au cours du temps.

### **c) Hétérogénéité et petite taille de l'échantillon**

Initialement, le nombre de 60 patients à inclure n'a pas été choisi selon des critères statistiques, mais en fonction du nombre de dosages pouvant être réalisés en tenant compte du financement accordé à cette étude.

Les tests de Mann-Whitney et de Fisher choisis ont l'avantage d'être assez fiables pour de petits échantillons. Cependant, plusieurs variables analysées contiennent des données manquantes.

Enfin, le faible nombre de patients et l'hétérogénéité des méthodologies (4 antibiotiques différents, administration ou non d'une dose de charge, variabilité des doses d'entretien et des modes d'administration) limitent l'interprétation statistique des résultats.

### **d) Population cible**

Le choix de la population ciblée peut être discuté : en effet, il existe une grande hétérogénéité des variations physiopathologiques et pharmacologiques observées en fonction du degré d'obésité (41). On peut ainsi supposer un impact supérieur de l'obésité sur le comportement pharmacocinétique des médicaments chez les obèses de classe III par rapport aux obèses de classe I. Enfin, le poids réel, sans obésité selon l'IMC, pourrait être un critère influant le PK des antibiotiques.

De plus, les critères d'inclusion et d'exclusion ne tiennent pas compte de la fonction rénale des patients : ainsi la population cible regroupe à la fois des patients présentant une clairance rénale augmentée, des patients en insuffisance rénale et des patients sous traitement de suppléance. Ces facteurs peuvent engendrer une forte variabilité des concentrations sériques et rend critiquable la comparaison des patients entre eux.

Un effectif supérieur pourrait permettre une analyse de l'impact de ces deux paramètres sur les concentrations obtenues et sur l'évolution clinico-biologique de l'infection.

### **e) Choix des molécules et de la CMI de référence**

Les molécules choisies sont des bêta-lactamines principalement utilisées chez des patients présentant des infections nosocomiales, des antécédents et/ou facteurs de risques de colonisation et d'infection par des pathogènes présentant des CMI élevées. Dans ces situations, l'optimisation de l'antibiothérapie semble licite. Pour évaluer les concentrations obtenues, selon la même logique, nous nous sommes basés sur la CMI de *Pseudomonas aeruginosa*.

L'utilisation de certaines molécules (MEM) est restreinte par la politique d'épargne des carbapénèmes menée ces dernières années, visant à limiter l'émergence de bactéries productrices de carbapénémases

L'étude de molécules à spectre plus étroit, fréquemment utilisées dans les infections communautaires (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération) aurait permis de faciliter le recrutement,

mais aurait eu un intérêt plus limité. En effet, les germes ciblés par ces antibiotiques sont généralement sensibles avec des CMI basses, et le risque de concentrations inefficaces est donc plus faible.

#### **f) Evolution de l'infection et devenir du patient**

Cette étude s'intéresse principalement à l'évaluation de la conformité des concentrations en antibiotiques vis-à-vis de *P. aeruginosa*. L'évaluation de l'évolution de l'infection ne tient pas compte du caractère approprié ou non du spectre antibiotique sur le ou les germe(s) effectivement responsable(s). En effet, seules les données relatives aux molécules étudiées ont été considérées, sans prise en compte des éventuelles associations d'antibiotiques. Celles-ci pourraient cependant influencer le devenir du patient, notamment dans le cas des infections plurimicrobiennes ou à germe naturellement résistant, pour lesquelles le spectre de l'antibiotique étudié ne permet pas forcément une couverture efficace de l'ensemble des bactéries en cause. L'existence d'un traitement de drainage du foyer infectieux est également une influence importante sur le devenir.

L'évaluation de l'évolution de l'infection ne tient pas non plus compte des différentes comorbidités dont peuvent être atteints les sujets inclus. Ces pathologies sont cependant susceptibles d'avoir des répercussions sur le devenir du patient suite à l'épisode de sepsis.

### **3. Difficultés de mise en place**

La mise en place de ce projet a été confrontée à divers obstacles ayant eu un impact sur le planning prévisionnel de l'étude.

#### **a) Contraintes réglementaires liées à la rédaction du protocole**

Une première version du protocole d'étude a été rédigée et soumise au CPP en septembre 2017, et un avis favorable a été rendu le 19 octobre. En parallèle, un dossier de demande de bourse de recherche SRLF 2018 a été déposé auprès de la SRLF en vue de financer les dosages ; si cette demande n'a pas été acceptée, le jury en charge d'étudier le dossier a apporté certaines pistes d'amélioration du protocole. Ainsi, des modifications ont été réalisées, comme la distinction des délais minimum d'exposition aux antibiotiques selon la molécule prescrite (initialement prévus à 70% pour les 4 bêta-lactamines étudiées). Ces modifications ont nécessité la réalisation d'un amendement auprès du CPP en janvier 2018, pour lequel un second avis favorable a été obtenu le 8 février. Le début de la période d'inclusion initialement prévue au 1<sup>er</sup> janvier a ainsi été retardé à fin février.

#### **b) Difficultés organisationnelles**

L'organisation de cette étude multicentrique a nécessité l'établissement de conventions entre le promoteur et les différents centres hospitaliers impliqués dans l'étude, ainsi qu'avec le CHRU de Lille dans le cadre de la réalisation des dosages. La rédaction et la signature de ces conventions a demandé plusieurs mois, retardant le début de la période d'inclusion. De plus, la difficulté d'organisation des réunions de mise en place dans les différents établissements a également repoussé les dates de début d'inclusion : il était en effet nécessaire de pouvoir réunir le plus grand nombre possible de personnes susceptibles d'intervenir dans l'étude (médecins réanimateurs, biologistes, ARC...) afin d'exposer le projet et de répondre aux éventuelles questions. Un temps d'adaptation était ensuite généralement nécessaire, afin d'intégrer au mieux les contraintes liées au protocole dans l'organisation du service. Ainsi, les réunions de mise en place hors établissement promoteur ont été réalisées à partir d'avril 2018. La première inclusion dans un centre autre que le promoteur a eu lieu en mai, près de 3 mois après le début de l'étude à Lens.

De plus, la participation à l'étude du Centre Hospitalier de Maubeuge a été interrompue avant la mise en place de l'étude dans ce centre, suite au départ de l'investigateur principal. Le nombre de centres d'inclusions était donc de 6 au lieu des 7 initialement prévus.

Enfin, l'épidémie de Covid 19 a engendré également des difficultés de recrutement des patients.

### ***c) Difficultés liées au recrutement***

Les restrictions liées aux critères d'inclusion constituent un frein au recrutement : peu de patients répondent en effet à l'association des critères d'IMC et d'antibiothérapie nécessaires. Le choix des antibiotiques étudiés est en effet assez restrictif, et des disparités sont observées dans le recrutement des patients selon les molécules : la TZP est la plus fréquemment prescrite, suivie du MEM puis plus rarement de CEF et CAZ. Les difficultés liées aux prélèvements ont pu également influencer sur les inclusions.

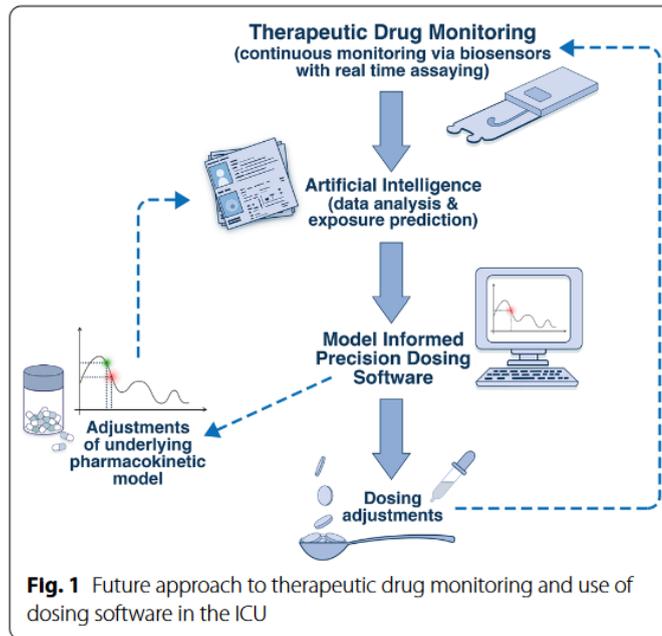
## **4. Perspectives**

La poursuite de l'étude et l'inclusion d'un nombre suffisant de patients pourraient donner lieu à l'élaboration de modèles de Monte Carlo dans la population considérée. Ces modèles permettraient de déterminer la probabilité d'atteindre les cibles de concentrations fixées, selon l'antibiotique et la méthode d'administration utilisés. Ainsi, il serait possible de déterminer quelles posologies et modes d'administration sont les plus susceptibles de permettre l'atteinte de concentrations efficaces chez les sujets obèses septiques en réanimation. Cependant, nous ne maîtrisons pas ces aspects de recherche, et sommes donc tributaires d'un partenariat pour ces modélisations.

La présence de pharmaciens dans les services de réanimation pourrait permettre l'optimisation des posologies d'antibiotiques en tenant compte des caractéristiques physiopathologiques de chaque patient. Leur apport a récemment été souligné dans ce contexte. (46)

De plus, si les dosages des bêta-lactamines sont recommandés par les sociétés savantes dans le cadre du suivi de l'efficacité du traitement antibiotique chez les patients de réanimation, ceux-ci ne sont que rarement effectués. Si leur utilité semble évidente, leur utilisation reste difficile selon leur accessibilité pour les cliniciens. En l'absence de formule fiable et validée d'adaptation de posologie, l'une des premières actions à mettre en œuvre pour optimiser les concentrations en bêta-lactamines, serait de faciliter l'utilisation du STP pour les patients qui pourraient en bénéficier le plus (17).

Il pourrait également être envisagé l'utilisation d'outils basés sur des modèles pharmacocinétiques et des logiciels d'adaptation afin d'assister les cliniciens dans l'adaptation des posologies de bêta-lactamines. Ce type de logiciels permettrait une adaptation plus précoce et personnalisée des doses en déterminant, à partir de données de population et des résultats de STP, le profil pharmacocinétique du médicament selon les caractéristiques de chaque patient (43, 47). L'utilisation de tels outils nécessite cependant une validation par des études cliniques randomisées (48, 53)



**Figure 8 : approche future de l'optimisation du suivi thérapeutique des médicaments et de l'utilisation de logiciels de dosage en soins critiques d'après Roberts et al. (53)**

L'utilisation du STP, combinée à la détermination systématique des CMI des germes impliqués dans l'infection, permettraient une adaptation personnalisée à la fois au patient et au pathogène. Cette approche permettrait ainsi de limiter le risque de sous-dosage, fréquent chez les sujets obèses septiques, mais également d'éviter l'utilisation de doses inutilement élevées sur des germes sensibles, exposant le patient à un risque de toxicité.

Le délai nécessaire à l'obtention des résultats de dosages reste toutefois un frein à l'optimisation précoce des posologies d'antibiotiques, dans un contexte où la qualité de la prise en charge revêt une importance pronostique majeure. Ainsi, le développement de techniques permettant le raccourcissement de l'intervalle de temps entre le prélèvement sanguin et l'obtention des résultats de dosages bénéficierait grandement aux patients de réanimation.

Dans les premières heures de la prise en charge des sepsis, correspondant aux conditions de notre étude, devant les difficultés liées à l'obtention rapide de résultats de STP, il semble logique de favoriser l'obtention de concentrations efficaces en utilisant des posologies élevées avec utilisation de doses de charge, et de privilégier les modes de perfusion prolongée ou continues (28, 52). Nos résultats montrent une marge de progression dans cet objectif.

## CONCLUSION

Au vu de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le monde, il devient indispensable d'adapter les pratiques cliniques à cette population particulière, pour laquelle le comportement pharmacocinétique des médicaments peut être altéré.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à l'exposition aux bêta-lactamines large spectre des sujets obèses en réanimation au travers d'une étude prospective observationnelle. Ce travail constitue un état des lieux de l'efficacité des concentrations des bêta-lactamines large spectre dans le cadre de leur utilisation habituelle chez le sujet obèse septique.

Au vu des résultats, il semblerait que ces concentrations soient insuffisantes pour permettre un traitement efficace des germes présentant une CMI élevée, puisque 28% des patients n'avaient pas atteint d'objectifs de concentration suffisants, et encore davantage pour les patients ayant reçu du méropénème. A l'inverse, 51% des patients avaient des concentrations décrites par les sociétés savantes comme à risque de toxicité.

La littérature existante décrit de fortes variabilités inter et intra individuelles des concentrations en bêta-lactamines chez les sujets obèses en réanimation. Ces fluctuations seraient principalement liées à l'état de sepsis, et l'obésité n'aurait que peu d'impact sur l'altération des paramètres PK/PD dans cette population, bien que l'analyse des objectifs secondaires de notre étude n'ait pas mis en évidence de différence significative cliniquement pertinente.

Ainsi, au vu des risques de sous dosage ou de toxicité qui en découlent, il semble préférable de recourir à l'utilisation du STP dans le cadre d'une approche d'adaptation individualisée des posologies.

Notre étude semble justifier l'administration des bêta-lactamines sur un mode continu, avec administration d'une dose de charge au préalable. Au cours des premières heures de prise en charge du sepsis, il semble donc licite, comme suggéré par la littérature, d'utiliser de fortes posologies associées à une optimisation des modes de perfusion.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Présentation du Rapport régional européen de l'OMS sur l'obésité 2022 [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/media-centre/events/events/2022/05/launch-of-the-who-european-regional-obesity-report-2022>
3. Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sraenutrition.fr/wp-content/uploads/2021/08/Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf>
4. Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
5. Czernichow S, Renuy A, Rives-Lange C, Carette C, Airagnes G, Wiernik E, et al. Evolution of the prevalence of obesity in the adult population in France, 2013–2016: the Constances study. *Sci Rep.* 8 juill 2021;11(1):14152.
6. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis.* avr 2014;27(2):165-73.
7. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr.* oct 2017;40(5):189-93.
8. Hanrahan TP, Lipman J, Roberts JA. Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge. *Crit Care.* 2016;20:240.
9. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):48.
10. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low  $\beta$ -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2015;45(4):385-92.
11. Tucker CE, Lockwood AM, Nguyen NH. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. *Clin Obes.* 2014;4(6):287-95.
12. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* déc 2012;25(6):634-49.
13. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet Lond Engl.* 16 janv 2010;375(9710):248-51.
14. Hoo GSR, Liew YX, Kwa ALH. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microbiol.* sept 2017;35(3):340-6.
15. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther.* sept 2016;38(9):1930-47.
16. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care.* déc 2019;23(1):104.
17. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Maillart E, Beumier M, Surin R, et al. Broad-spectrum  $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes.* juin 2014;4(6):e119.
18. Dhaese S, Van Vooren S, Boelens J, De Waele J. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the ICU. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 nov 2020;18(11):1155-64.
19. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* nov 2021;47(11):1181-247.
20. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* févr 2003;31(2):462-7.
21. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* juill 2002;122(1):262-8.
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension

- before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1589-96.
23. Matusik E, Lambiotte F, Tone A, Lemtiri J. [Pharmacokinetic modifications and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of beta-lactams in ICU]. *Ann Pharm Fr.* juill 2021;79(4):346-60.
  24. Masich AM, Kalaria SN, Gonzales JP, Heil EL, Tata AL, Claeys KC, et al. Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Patients with Sepsis or Septic Shock. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020;40(3):211-20.
  25. 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  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2014;58(8):1072-83.
  26. Roberts JA, Kumar A, Lipman J. Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill. *Crit Care Med.* févr 2017;45(2):331-6.
  27. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 1 oct 2016;42(10):1535-45.
  28. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, et al. Case-Control Study of Drug Monitoring of  $\beta$ -Lactams in Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2013;57(2):708-15.
  29. Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR, Roehr AC, Luque S, Grau S, et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother.* mars 2016;71(3):696-702.
  30. Satori D, Setti J, Marsot A, Triglia T, Bruder N, Blin O, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique des beta-lactamines administrées en perfusion continue en réanimation. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2017;47(4, Supplément):S55-6.
  31. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care Lond Engl.* 3 mai 2013;17(3):R84.
  32. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, Scharf C, Maier B, Schmitt MV, et al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 21 oct 2017;21(1):263.
  33. Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TMJ, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care Lond Engl.* 15 sept 2020;24(1):558.
  34. Veillette JJ, Winans SA, Maskiewicz VK, Truong J, Jones RN, Forland SC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Piperacillin–Tazobactam in Obese Patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46(3):385-94.
  35. Jung B, Mahul M, Breilh D, Legeron R, Signe J, Jean-Pierre H, et al. Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under- and Overdosing. *Crit Care Med.* mai 2017;45(5):e470-8.
  36. Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy.* janv 2014;34(1):28-35.
  37. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung EK, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. *J Clin Pharmacol.* mars 2014;54(3):324-30.
  38. De Corte T, Elbers P, De Waele J. The future of antimicrobial dosing in the ICU: an opportunity for data science. *Intensive Care Med.* 2021 Dec;47(12):1481-1483.
  39. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.* août 2007;27(8):1081-91.
  40. Lambiotte F. Dosage des bêta-lactamines chez les patients traités par épuration extra-rénale continue dans les pneumopathies en réanimation. N° enregistrement: 2018-A02903-52.
  41. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2017;61(3):e01276-16.
  42. Sirard S, Abou Chakra CN, Langlois MF, Perron J, Carignan A, Valiquette L. Is Antimicrobial Dosing Adjustment Associated with Better Outcomes in Patients with Severe Obesity and

- Bloodstream Infections? An Exploratory Study. *Antibiotics*. 16 oct 2020;9(10):707.
43. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2021;41(2):220-33.
  44. Roberts JA, Aziz MHA, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. *Lancet Infect Dis*. juin 2014;14(6):498-509.
  45. Simon P, Petroff D, Busse D, Heyne J, Girrbach F, Dietrich A, et al. Meropenem Plasma and Interstitial Soft Tissue Concentrations in Obese and Nonobese Patients—A Controlled Clinical Trial. *Antibiotics*. 21 déc 2020;9(12):931.
  46. Gatti M, Cojutti PG, Bartoletti M, et al. Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients. *Crit Care* 26,178 (2022)
  47. 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*. juill 2017;43(7):1021-32.
  48. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the  $\beta$ -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother*. déc 2015;70(12):3178-83.
  49. Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients - *Minerva Anestesiologica* 2015 May;81(5):497-506 [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2015N05A0497>
  50. Stijn I Blot, Federico Pea, Jeffrey Lipman The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents *Adv Drug Deliv Rev* 2014 Nov 20;77:3-11
  51. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Delirium in Mechanically Ventilated Patients Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-2710.
  52. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126.
  53. Roberts JA, Bellomo R, O Cotta M, Koch B, Lyster H, Ostermann M, Roger C, Shekar K, Watt K, Abdul-Aziz M. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. *Intensive Care Med* 2022 Aug 23.
  54. De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, Massias L, Papy E, Tubach F, Wolff M, Sonnevile R Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med*. 2014 Jul;40(7):998-1005.
  55. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med*. 2016 Nov 1;42(11):1797–800.
  56. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.

# ANNEXES

## Annexe 1 : modalités de calcul du score SOFA (d'après Vincent *et al.*):

Fonction	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) avec ventilation assistée	<100 (13,3) avec ventilation assistée
<b>Coagulation</b>					
Plaquettes, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hépatique</b>					
Bilirubine, mg/dL (µmol/L)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Cardiovasculaire	PAIM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine (quelle que soit la dose)	Dopamine (5,1-15) ou épinéphrine ≤ 0,1 ou norépinéphrine ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou épinéphrine > 0,1 ou norépinéphrine > 0,1
<b>Système nerveux central</b>					
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Rénale</b>					
Créatinine, mg/dL (µmol/L)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
ou Diurèse, mL/j				<500	<200

les doses de catécholamines sont exprimées en µg/kg/min pendant au moins 1 heure

## COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES EST I

CENTRE HOSPITALIER LA CHARTREUSE  
1 BOULEVARD CHANOINE KIR – BP 23314  
21033 DIJON CEDEX

### EXTRAIT DU PROCES VERBAL

JEUDI 19 OCTOBRE A 17 HEURES

SALLE FRENE – CENTRE HOSPITALIER LA CHARTREUSE – DIJON

#### PERSONNES PRESENTES:

Médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale (Catégorie I):  
Dr. QUENOT (Titulaire), M. WHITE (Titulaire), M. SKRZYPSKI (Suppléant), Mme SOUDRY-  
FAURE (Suppléant)  
Médecins généralistes (Catégorie II): Dr PANE (Titulaire)  
Pharmaciens Hospitalier (Catégorie III): M. BOULIN (Titulaire)  
Infirmiers et infirmières (Catégorie IV): Mme POURREZ (Titulaire)  
Psychologue (Catégorie V): Mme HIDALGO (Titulaire)  
Travailleur social (Catégorie VI): Mme GONNEAUD (Titulaire)  
Personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique (Catégorie VIII):  
Me MAZEN (Titulaire), Mme TABUTIAUX (Titulaire)  
Représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé (Catégorie IX):  
M LECOMTE (Titulaire)

Au cours de cette réunion a été étudié le dossier :

2017/52 – IDRCB / 2017-A02619-44

*Rapportrice*: Dr PANE

*Président*: Centre Hospitalier de Lens

*Investigateur-Coordonnateur*: Dr Didier THEVENIN

#### Documents examinés par le Comité :

- Courrier de demande d'avis au CPP – signé et daté du 15/09/2017
- Formulaire de demande d'avis au CPP pour une recherche mentionnée au 3° de l'article L.1121-1 du CSP – signé et daté du 15/09/2017
- Bordereau d'enregistrement à l'ANSM daté du 15/09/2017
- Protocole de la recherche – version 1 du 15/09/2017
- Synthèse de la recherche – version 1 du 15/09/2017
- Note d'information pour le patient – version 1 du 15/09/2017

.../...

Président : M.le Dr QUENOT – Centre Hospitalier La Chartreuse – 1 Boulevard Chanoine Kir – BP 23314 –  
21033 DIJON CEDEX Tél: 03 80 42 54 55 Fax: 03 80 42 54 56 mail: [compro@chclens.fr](mailto:compro@chclens.fr) 1/2  
Vice-président : M. Yann LECOMTE – GESS BOURGOGNE – 21060 DIJON  
Secrétaire : Dr Jean-Pierre PANE – 21840 BUSSY-LA-PESLE

## CPPEST I

- Note d'information pour la personne de confiance – version 1 du 15/09/2017
- Notice d'information et de non-opposition de poursuite de l'étude destinée au patient – version 1 du 15/09/2017
- Notice d'information et de non-opposition de poursuite de l'étude destinée à la personne de confiance – version 1 du 15/09/2017
- Cahier d'observation Etude BLOBSSS – version 1 du 15/09/2017
- Origine et nature des données recueillies – version n°1.0 du 10/10/2017
- Déclaration de conformité à une méthodologie de référence CNIL N°2101371v0
- Description de l'utilisation des données – Etude BLOBSSS – version 1 du 29/09/2017
- Origine et nature des données nominatives recueillies – version 1 du 29/09/2017
- Liste des centres et investigateurs participants – version 1 du 15/09/2017
- CV des médecins investigateurs :
- Centre Hospitalier de Lens : Dr Didier THEVENIN et Dr Nicolas VAN GRUNDEBERECK
- Centre Hospitalier de Béthune : Dr Christophe VINSONNEAU
- Centre Hospitalier d'Arras : Dr Maxime GRANIER
- Centre Hospitalier de Tourcoing : Dr Olivier LEROY
- Centre Hospitalier de Valenciennes : Dr Fabien LAMBOITTE
- Centre Hospitalier de Valenciennes : Dr Fabien LAMBOITTE
- CHRU de Lille : Pr Soadkila SNEIR ; Dr Julien FOISSY ; Dr Benjamin HENNART

#### Avis du Comité : FAVORABLE

Fait à Dijon, le 26 octobre 2017

Le Président  
Dr Jean-Pierre QUENOT

Président : M.le Dr QUENOT – Centre Hospitalier La Chartreuse – 1 Boulevard Chanoine Kir – BP 23314 –  
21033 DIJON CEDEX Tél: 03 80 42 54 55 Fax: 03 80 42 54 56 mail: [compro@chclens.fr](mailto:compro@chclens.fr) 2/2  
Vice-président : M. Yann LECOMTE – GESS BOURGOGNE – 21060 DIJON  
Secrétaire : Dr Jean-Pierre PANE – 21840 BUSSY-LA-PESLE

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES  
EST I**

*CENTRE HOSPITALIER LA CHARTREUSE  
1 BOULEVARD CHANOINE KIR - BP 23314  
21033 DIJON CEDEX*

**EXTRAIT DU PROCES VERBAL  
JEUDI 8 FEVRIER 2018**

**PERSONNES PRESENTES :**

Médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale. (Catégorie I):  
Dr QUENOT (Titulaire); Dr DENIS (Titulaire); M. WHITE (Titulaire); Dr BERTAUT (Suppléante)  
Infirmières et infirmiers. (Catégorie II) : Mme RAT (Titulaire)  
Personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions d'éthique (Catégorie II):  
Mme POURREZ (Titulaire)  
Travailleur social. (Catégorie III) : Mme GONNEAUD (Titulaire)  
Personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique (Catégorie VIII):  
Me MAZEN (Titulaire); Mme TABUTIAUX (Titulaire)  
Représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé (Catégorie IX):  
M. LECOMTE (Titulaire); Mme PLASSARD (Titulaire)

Au cours de cette réunion a été étudié l'amendement au dossier :

**Amendement N°1 – 2017/52 – IDRCB : 2017-A02619-44**  
« Dosage des bétalactamines large spectre chez le sujet obèse en réanimation »  
Promoteur : Centre Hospitalier de Lens  
Intérimaire-Coordonnateur: Dr Didier THEVENIN

**Objet de l'amendement :**

- Modifications dans le protocole :
  - o Décision d'adapter les moments des différents prélèvements en tenant compte de la molécule à doser, suite à une évaluation du projet par un expert en p/c/pd
  - o Clarification du circuit des prélèvements et des résultats
  - o Oublis et erreurs
- Modification dans le synopsis :
  - o Décision d'adapter les moments des différents prélèvements en tenant compte de la molécule à doser, suite à une évaluation du projet par un expert en p/c/pd
  - o Oublis
- Modifications dans le CRF :
  - o Décision d'adapter les moments des différents prélèvements en tenant compte de la molécule à doser, suite à une évaluation du projet par un expert en p/c/pd
  - o Précision des paramètres nécessaires à la détermination de la balance hydrique
  - o Oublis

**Documents examinés par le Comité :**

- Courrier de demande de modification substantielle – signé et daté du 22/01/2018
- Tableaux comparatifs des modifications pour le protocole de recherche, le synopsis et le CRF
- Protocole BLOBSSS – version 1.1 du 18/01/2018
- Synopsis du Protocole BLOBSSS – version 1.1 du 18/01/2018

.../...

Président : Mr le Dr QUENOT - Centre Hospitalier La Chartreuse - 1 Boulevard Chanoine Kir - BP 23314 - 21033 DIJON CEDEX Tél : 03 80 42 54 85 Fax : 03 80 42 54 86 mail : [comest@chclchartre.fr](mailto:comest@chclchartre.fr)  
Vice-président : M. Yann LECOMTE - CISS BOURGOGNE - 21000 DIJON  
Secrétaire : Dr Jean-Pierre FANE - 71540 BUSSY-LA-FESLE

**CPPEST I**

- CRF – version 1.1 du 18/01/2018
- Protocole BLOBSSS – version 1 du 15/09/2017
- Synopsis du Protocole BLOBSSS – version 1 du 15/09/2017
- CRF – version 1 du 15/09/2017

Avis du Comité : FAVORABLE

Fait à Dijon, le 9 février 2018

  
Le Président  
Dr Jean-Pierre QUENOT

Président : Mr le Dr QUENOT - Centre Hospitalier La Chartreuse - 1 Boulevard Chanoine Kir - BP 23314 - 21033 DIJON CEDEX Tél : 03 80 42 54 85 Fax : 03 80 42 54 86 mail : [comest@chclchartre.fr](mailto:comest@chclchartre.fr)  
Vice-président : M. Yann LECOMTE - CISS BOURGOGNE - 21000 DIJON  
Secrétaire : Dr Jean-Pierre FANE - 71540 BUSSY-LA-FESLE

Annexe 4 : récépissé de déclaration CNIL



RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À  
UNE MÉTHODOLOGIE DE  
RÉFÉRENCE

Numéro de déclaration

**2101371 v 0**

du 21 septembre 2017

Madame VERLAY Mélanie  
CENTRE HOSPITALIER DE LENS  
RECHERCHE CLINIQUE  
99 ROUTE DE LA BASSÉE  
SP8  
62307 LENS

**A LIRE IMPÉRATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER DE LENS

Service :

Adresse : 99 ROUTE DE LA BASSÉE SP8

Code postal : 62307

Ville : LENS

N° SIREN ou SIRET :  
266209329 00017

Code NAF ou APE :  
8610Z

Tél. : 03-21-69-10-28  
Fax. : 03-21-69-14-68

Traitement déclaré

Finalité : MR3 - Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 21 septembre 2017  
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

## Annexe 5 : lettre d'information à destination du patient



**Lettre d'information pour le patient**  
**Titre de l'étude: Dosage des bêta-lactamines large spectre chez le sujet obèse en réanimation**  
Promoteur : Centre Hospitalier de Lens  
Investigateur coordonnateur : Dr Didier Thévenin, service de réanimation polyvalente, CH de Lens

données, les représentants du promoteur, ainsi que l'investigateur et les attachés de recherche clinique de votre hôpital, qui sont tous tenus au secret professionnel.

Les éléments biologiques prélevés sur votre personne au cours de la recherche ne seront utilisés que pour les seuls besoins de la recherche. À son terme, vos éléments biologiques seront détruits.

Votre participation à cette étude est libre et volontaire. Vous êtes libre de retirer votre consentement à tout moment durant l'étude, sans avoir à vous justifier, et sans que cela porte préjudice à la qualité des soins dont vous devez bénéficier. Pour cela, vous pouvez faire connaître votre décision en vous adressant directement au médecin qui vous prend en charge ou en envoyant le coupon d'opposition joint à ce courrier au Dr. ...., responsable de l'étude au sein du centre hospitalier qui vous a pris en charge, à l'adresse suivante :

.....  
.....

Dans le cas où vous choisiriez de quitter l'étude, les données collectées vous concernant seront détruites.

La participation à cette recherche ne donne lieu à aucune indemnité financière.

Si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires concernant cette étude, vous pouvez vous adresser au Dr. .... (tel : .....).....

L'équipe de recherche

**Nom et Prénom du patient :** ..... / ..... / .....

**Date de naissance :** ..... / ..... / .....

Madame, Monsieur,

Vous êtes pris en charge par le service de réanimation d'un centre hospitalier.

Le Centre Hospitalier de Lens réalise, sous la responsabilité du Dr. Didier Thévenin, une étude observationnelle concernant la prise en charge antibiotique des patients obèses atteints d'infection grave (sepsis et choc septique).

Les bêta-lactamines à large spectre sont des antibiotiques. Leur efficacité est liée à leurs concentrations dans le sang après administration. Ces concentrations peuvent varier selon les patients ; c'est le cas chez les sujets obèses et/ou présentant une infection sévère (comme le sepsis ou le choc septique). Il est possible de mesurer ces concentrations à partir d'un prélèvement sanguin, afin de vérifier si celles-ci sont suffisantes pour permettre une efficacité maximale de l'antibiotique.

L'objectif de l'étude est de vérifier si les doses d'antibiotiques habituellement utilisées permettent d'atteindre des concentrations sanguines suffisantes chez les patients obèses en sepsis ou en choc septique. Pour cela, deux à trois prélèvements sanguins (5mL) devront être réalisés sur une période de 24h, à l'aide des cathéters déjà en place.

Durant 30 jours, des données vous concernant relatives à cette étude observationnelle seront collectées par le Dr. .... (investigateur du centre). Ces données se rapportent à votre infection et certains paramètres permettant d'en évaluer la sévérité et l'évolution, mais aussi au traitement anti-infectieux et à certains paramètres biologiques. D'autres critères tels que l'âge, le sexe, le poids et la taille seront également recueillis.

Dans le cadre de cette étude, vos données personnelles seront anonymisées et traitées afin de permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif. Les destinataires de ces données sont l'investigateur coordonnateur de l'étude, le statisticien chargé de l'analyse des



Centre Hospitalier de Lens

**Titre de l'étude : Dosage des bêta-lactamines large spectre chez le sujet obèse en réanimation**  
Promoteur : Centre Hospitalier de Lens  
Investigateur coordonnateur : Dr Didier Thévenin, service de réanimation polyvalente, CH de Lens

**Lettre d'information pour la personne de confiance**

**Nom et Prénom du patient :** ..... / .....  
**Date de naissance :** ..... / ..... / .....

Madame, Monsieur,  
Votre proche est pris en charge par le service de réanimation d'un centre hospitalier.

Le Centre Hospitalier de Lens réalise, sous la responsabilité du Dr. Didier Thévenin, une étude observationnelle concernant la prise en charge antibiotique des patients obèses atteints d'infection grave (sepsis et choc septique).

Les bêta-lactamines à large spectre sont des antibiotiques. Leur efficacité est liée à leurs concentrations dans le sang après administration. Ces concentrations peuvent varier selon les patients ; c'est le cas chez les sujets obèses et/ou présentant une infection sévère (comme le sepsis ou le choc septique). Il est possible de mesurer ces concentrations à partir d'un prélèvement sanguin, afin de vérifier si celles-ci sont suffisantes pour permettre une efficacité maximale de l'antibiotique.

L'objectif de l'étude est de vérifier si les posologies d'antibiotiques habituellement utilisées permettent d'atteindre des concentrations sanguines suffisantes chez les patients obèses en sepsis ou en choc septique. Pour cela, deux à trois prélèvements sanguins (5mL) devront être réalisés sur une période de 24h, à l'aide des cathéters déjà en place.

Durant 30 jours, des données concernant votre proche relatives à cette étude observationnelle seront collectées par le Dr. .... (investigateur du centre). Ces données se rapportent à son infection et certains paramètres permettant d'évaluer la sévérité et l'évolution, mais aussi au traitement anti-infectieux et à certains paramètres biologiques. D'autres critères tels que l'âge, le sexe, le poids, la taille et seront également recueillis.

Dans le cadre de cette étude, les données personnelles de votre proche seront anonymisées et traitées afin de permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif. Les destinataires de ces données sont l'investigateur coordonnateur de l'étude, le statisticien chargé de l'analyse des données, les représentants du promoteur, ainsi que l'investigateur et les attachés de

recherche clinique de l'hôpital qui prend en charge votre proche. Tous sont tenus au secret professionnel.

Les éléments biologiques prélevés sur votre proche au cours de la recherche ne seront utilisés que pour les seuls besoins de la recherche. À son terme, ces éléments biologiques seront détruits.

La participation de votre proche à cette étude est libre et volontaire. La réglementation française et européenne prévoit que le patient hospitalisé puisse s'opposer à toute utilisation des données le concernant, même si elles ne permettent pas de l'identifier. En cas d'incapacité du patient à exprimer ses choix, ce sont les proches qui sont sollicités pour témoigner d'une éventuelle opposition à ce type de recherche. Ainsi, vous pouvez à tout moment décider que votre proche n'y participe plus, sans avoir à vous justifier, et sans que cela porte préjudice à la qualité des soins dont il doit bénéficier. Pour cela, vous pouvez faire connaître votre décision en vous adressant directement au médecin qui prend en charge votre proche ou en envoyant le coupon d'opposition joint à ce courrier au Dr. ...., responsable de l'étude au sein du centre hospitalier qui a pris en charge votre proche, à l'adresse suivante : .....

Dans le cas où vous choisiriez de faire quitter l'étude à votre proche, les données collectées le concernant seront détruites.

La participation à cette recherche ne donne lieu à aucune indemnité financière.

Si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires concernant cette étude, vous pouvez vous adresser au Dr. .... (tel : .....

L'équipe de recherche

**AUTEURE :** ROYET Pauline

**Date de soutenance :** 16/09/2022

**Titre de la thèse :** Présentation et analyse des résultats de l'étude prospective multicentrique BLOBSSS, portant sur l'évaluation de l'exposition de patients obèses septiques à quatre bêta-lactamines à large spectre.

**Thèse - Médecine - Lille - Année 2022**

**Cadre de classement :** *anesthésie-réanimation*

**DES + FST/option :** *anesthésie - réanimation*

**Mots-clés :** antibiotiques ; bêta-lactamines ; obésité ; réanimation ; sepsis ; choc septique ; dosages sériques ; pharmacologie

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

**Asseseurs :**

Madame le Docteur Lucile DEBAECKER

Madame le Docteur Justine LEMTIRI

Monsieur le Docteur Hugues GEORGES

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK

**Résumé :** Au vu de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le monde, il devient indispensable d'adapter les pratiques cliniques à cette population particulière, pour laquelle le comportement pharmacocinétique des médicaments peut être altéré.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à l'exposition aux bêta-lactamines large spectre des sujets obèses en réanimation au travers d'une étude prospective observationnelle. Ce travail constitue un état des lieux de l'efficacité des concentrations des bêta-lactamines large spectre dans le cadre de leur utilisation habituelle chez le sujet obèse septique.

Au vu des résultats, il semblerait que ces concentrations soient insuffisantes pour permettre un traitement efficace des germes présentant une CMI élevée, puisque 28% des patients n'avaient pas atteint d'objectifs de concentration suffisants, et encore davantage pour les patients ayant reçu du méropénème. A l'inverse, 51% des patients avaient des concentrations décrites par les sociétés savantes comme à risque de toxicité.

La littérature existante décrit de fortes variabilités inter et intra individuelles des concentrations en bêta-lactamines chez les sujets obèses en réanimation. Ces fluctuations seraient principalement liées à l'état de sepsis, et l'obésité n'aurait que peu d'impact sur l'altération des paramètres PK/PD dans cette population, bien que l'analyse des objectifs secondaires de notre étude n'ait pas mis en évidence de différence significative cliniquement pertinente.

Ainsi, au vu des risques de sous dosage ou de toxicité qui en découlent, il semble préférable de recourir à l'utilisation du STP dans le cadre d'une approche d'adaptation individualisée des posologies.

Notre étude semble justifier l'administration des bêta-lactamines sur un mode continu, avec administration d'une dose de charge au préalable. Au cours des premières heures de prise en charge du sepsis, il semble donc licite, comme suggéré par la littérature, d'utiliser de fortes posologies associées à une optimisation des modes de perfusion.