

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le vendredi 28 septembre 2018
Par Mme ALEXANDRZAK Perrine**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Mise en place et premiers résultats d'une étude portant sur l'évaluation de
l'efficacité de quatre bêtalactamines large spectre chez le sujet obèse septique
en réanimation par dosages sériques**

Membres du jury :

Directeur de mémoire : **Madame le Docteur Clara LU**
Pharmacien, Assistant Spécialiste
Centre Hospitalier de Lens

Président : **Monsieur le Professeur Pascal ODOU**
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Asseseurs : **Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK**
Infectiologue – Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Lens

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A monsieur le Professeur Pascal Odou, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury, et pour vos conseils dans la réalisation de l'analyse pharmacocinétique.

A monsieur le Professeur Jean Marc Chillon, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A madame le Docteur Clara Lu, pour m'avoir accompagnée dans ce projet. Merci pour tes conseils et ta disponibilité tout au long de cette étude.

A monsieur le Docteur Nicolas Van Grunderbeek, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant, ainsi que pour ton enthousiasme et ton expertise.

A Mélanie, Fabienne et Stéphanie, merci pour votre gentillesse et votre aide précieuse dans l'élaboration du protocole d'étude et le recueil des données.

Au Docteur Benjamin Hennart, je te remercie très sincèrement pour tes conseils, ta gentillesse et ta disponibilité.

A toutes les personnes ayant participé à l'étude au sein des centres hospitaliers de Lens, Lille, Béthune et Valenciennes (médecins, pharmaciens, IDE, ARC, biologistes...) : je vous remercie pour votre implication.

A Mme Pinçon et Mr Lemdani, pour votre aide dans la réalisation de l'analyse statistique.

Aux équipes des pharmacies de l'Hôpital St Vincent, des CH de Seclin, Roubaix, Valenciennes, Lens et du CHRU de Lille ainsi qu'à l'équipe d'hygiène du CH de Béthune et au Dr Sophie Nguyen, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et appris au cours de ces 4 années d'internat.

Aux co-internes, Marion, Lucie, Valentine, Marine, Victor, Alex, Julie, Elodie, Hélène, Héloïse et tous les autres, avec qui j'ai partagé des bons moments et parfois des galères, mais toujours dans la bonne humeur !

Aux copines de fac, Nadine, Sophie, Charlotte et Julie : merci de rester mes amies malgré la distance et mon aversion pour les réseaux sociaux, les moments passés en votre compagnie me sont précieux.

A Margot, pour m'avoir écoutée geindre sans jamais faillir.

A papa et maman, pour les macarons et l'assistance informatique, sans lesquels cette thèse n'aurait pas pu voir le jour... Et plus largement pour votre soutien inconditionnel depuis toutes ces années. Vous représentez tout ce que j'aspire à être.

A Sophie et Cécile, mes sœurs et mes meilleures amies ; et à Arthur et Jo. Merci d'être toujours là pour moi (et pour les soirées « frites/jeux de sociétés »).

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie parmi vous.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines et à papi et mamie, pour votre présence, votre bonne humeur, et tous les bons moments passés ensemble.

A Boucha et Dziadzia, pour tout ce que vous m'avez apporté. Vous me manquez.

A Basile, pour m'avoir portée et supportée. Pour ta patience, ton soutien, ton aide. Pour tout ce que tu as fait et continue à faire pour moi... Tu es décidément bien pratique.

Sommaire

Index des figures	11
Index des tableaux	11
Table des annexes	12
Liste des abréviations	13
Introduction.....	14
Partie I : Obésité et problématiques associées dans la prise en charge des infections	15
A. Obésité : définition et épidémiologie	15
I. Définition et mesure	15
II. Épidémiologie.....	15
1. Dans le monde.....	15
2. En France	16
3. Dans le Nord-Pas-de-Calais	17
B. Obésité et pharmacologie	17
I. Composition corporelle.....	17
II. Modifications pharmacocinétiques chez le sujet obèse... ..	18
1. Absorption.....	19
2. Distribution	19
3. Métabolisation.....	20
4. Excrétion	20
III. ... et impacts sur la pharmacodynamie des antibiotiques	21
IV. Adaptations posologiques des antibiotiques	22
1. Contexte	22
2. Outils d'adaptation : les descripteurs de poids.....	22
a) Le poids réel ou Total Body Weight (TBW).....	22
b) L'Indice de Masse Corporelle (IMC)	22
c) La surface corporelle ou Body Surface Area (BSA).....	23
d) Le poids idéal ou Ideal Body Weight (IBW)	23
e) La masse maigre : Fat Free Mass (FFM) et le poids corporel maigre : Lean Body Weight (LBW).....	23
f) Le poids ajusté ou Adjusted Body Weight (ABW).....	23
g) Predicted Normal Weight (PNW).....	24
3. Principes d'adaptation.....	24
a) Influence des caractères hydro- et lipophile	24
b) Dose de charge / dose d'entretien	25
4. Cas des bêtalactamines.....	25

C.	Obésité et infections bactériennes	26
I.	Obésité et risque infectieux	26
1.	Altération de la réponse immunitaire.....	26
2.	Comorbidités.....	27
3.	Modifications anatomiques	27
4.	Perturbations pharmacologiques	28
II.	Modifications PK/PD dans les infections graves	28
1.	Infection sévère : définitions.....	28
2.	Conséquences pharmacocinétiques de l'infection sévère	29
a)	Modifications hémodynamiques	29
b)	Hypoalbuminémie.....	30
c)	Clairance rénale augmentée.....	30
d)	Défaillances d'organes	30
e)	Répercussions pharmacocinétiques de la prise en charge réanimatoire	31
3.	Impact de la sévérité sur l'efficacité de l'antibiothérapie	31
a)	En général	31
b)	Cas des bêtalactamines	32
III.	Antibiothérapie chez les patients obèses critiques.....	33
1.	Lien entre obésité et gravité.....	33
2.	Conséquences de l'obésité sur la prise en charge anti-infectieuse en réanimation	33
Partie II : Evaluation de l'efficacité de quatre bêtalactamines large spectre chez le sujet obèse septique en réanimation par dosages sériques : mise en place de l'étude et premiers résultats		
		35
A.	Objectif.....	35
B.	Méthodologie	36
I.	Elaboration du protocole d'étude.....	36
II.	Population concernée.....	36
1.	Critères d'inclusion.....	36
2.	Critères d'exclusion.....	36
III.	Critères de jugement.....	37
1.	Critère de jugement principal	37
2.	Critères secondaires	37
IV.	Durée et modalités d'organisation de la recherche	38
1.	Durée de la recherche	38
2.	Information des participants.....	38
3.	Déroulement pratique de la recherche.....	38
a)	Prélèvements.....	39

b)	Conservation	39
c)	Dosages	40
V.	Analyse des données	40
C.	Résultats.....	41
I.	Descriptif de population.....	41
II.	Analyse statistique	42
III.	Analyse pharmacocinétique	46
D.	Discussion	47
I.	Analyse des résultats obtenus au regard des données existantes.....	47
1.	Critère de jugement principal	47
2.	Critères de jugement secondaires	48
a)	Posologie, mode d'administration et autres facteurs susceptibles d'influencer les paramètres PK/PD.....	48
b)	Critères d'évolution clinico-biologique.....	50
3.	Analyse pharmacocinétique	50
II.	Limites méthodologiques.....	51
1.	Concentrations sériques/concentrations tissulaires	51
2.	Nombre de dosages.....	51
3.	Hétérogénéité et petite taille de l'échantillon.....	51
4.	Population cible.....	52
5.	Choix des molécules	52
6.	Evolution de l'infection et devenir du patient.....	53
III.	Difficultés de mise en place.....	53
1.	Contraintes réglementaires liées à la rédaction du protocole	53
2.	Difficultés organisationnelles.....	54
3.	Difficultés liées au recrutement	54
a)	Contraintes intrinsèques au protocole d'étude.....	54
b)	Présence sur site	55
IV.	Perspectives.....	55
	Conclusion.....	57
	Bibliographie :.....	58
	Annexes :.....	63

Index des figures

Figure 1 : répartition de la population selon l'IMC depuis 1997 (d'après l'étude ObEpi)	16
Figure 2 : prévalence (%) de l'obésité dans les 16 départements de France métropolitaine couverts par la cohorte Constances (d'après Matta et al.)	17
Figure 3 : compositions corporelles d'un sujet de poids normal et d'un sujet obèse (d'après Barras et Legg)	18
Figure 4 : impact de l'obésité sur les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques d'après Al-Dorzi et al.	18
Figure 5 : modifications de la courbe de concentrations en fonction du temps pour (a) V_d augmenté, (b) Cl_r augmentée, (c) Cl_r diminuée et (d) CMI augmentée, d'après Roberts et al. (29)	21
Figure 6 : tissus adipeux et mécanismes inflammatoires (d'après Vachharajani et al.)	27
Figure 7 : criticité et altérations physiopathologiques (d'après Blot et al.)	32
Figure 8 : adaptations de posologies basées sur le STP, d'après Tängdén et al. (66)	56

Index des tableaux

Tableau 1 : seuils d'IMC et statuts nutritionnels selon L'OMS	15
Tableau 2 : critères de sepsis / choc septique selon la définition SCCM / ESICM de 2016	29
Tableau 3 : caractéristiques des patients inclus	41
Tableau 4 : foyers infectieux	41
Tableau 5 : données microbiologiques	42
Tableau 6 : nombre de patients présentant des concentrations conformes en fonction des cibles pharmacocinétiques considérées	43
Tableau 7 : impact des différents facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles	44
Tableau 8 : impact des différents facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles de la TZP	45
Tableau 9 : impact de l'atteinte des cibles pharmacocinétiques sur l'évolution de l'infection	46
Tableau 10 : paramètres pharmacocinétiques selon les molécules et les modes d'administration	46

Table des annexes

Annexe 1 : modalités de calcul du score SOFA (d'après Vincent <i>et al.</i>).....	63
Annexe 2 : avis favorable du CPP EST I.....	64
Annexe 3 : avis favorable du CCP EST I après amendement.....	65
Annexe 4 : récépissé de déclaration CNIL.....	66
Annexe 5 : lettre d'information à destination du patient.....	67
Annexe 6 : lettre d'information à destination de la personne de confiance.....	68
Annexe 7 : autorisation de soutenance.....	69

Liste des abréviations

ABW : poids ajusté (Adjusted Body Weight)
ARC : Attaché de Recherche Clinique
AUC : aire sous la courbe (Area Under the Curve)
BSA : surface corporelle (Body Surface Area)
CAZ : ceftazidime
CEF : céfépime
Cl_{Cr} : Clairance de la Créatinine
Cl_T : Clairance Totale
C_{max} : concentration au pic
C_{min} : concentration résiduelle
C_{ss} : concentration à l'équilibre
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CPP : Comité de Protection des Personnes
CYP : Cytochrome P450
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
ESICM : European Society of Intensive Care Medicine
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
F_c : Facteur de Correction
FFM : masse maigre (Fat Free Mass)
IBW : poids idéal (Ideal Body Weight)
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
LBW : poids corporel maigre (Lean Body Weight)
MEM : méropénème
MOPS : Acide 3-(N-morpholino) propane sulfonique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PK/PD : pharmacocinétique/pharmacodynamique
PNW : Predicted Normal Weight
SAP : Seringue Auto Pulsée
SCCM : Society of Critical Care Medicine
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SRLF : Société de Réanimation de Langue Française
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T_{1/2} : demi vie
TBW : poids réel (Total Body Weight)
TZP : pipéracilline-tazobactam
V_d : Volume de Distribution

Introduction

L'obésité représente un enjeu majeur de santé publique 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 bêtalactamines à large spectre sont des antibiotiques très utilisés dans le traitement des infections en réanimation. Dans ce type d'unités de soins, les germes ciblés peuvent présenter des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) élevées, et nécessiter des concentrations sanguines importantes en antibiotiques. L'atteinte de concentrations sanguines efficaces et leur maintien pendant un délai suffisant constitue un facteur déterminant du succès d'un traitement par bêtalactamines. 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 indispensable 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 à l'exposition de patients obèses en sepsis ou en choc septique à quatre bêtalactamines large spectre (pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème) au travers d'une étude clinique prospective observationnelle.

Partie I : Obésité et problématiques associées dans la prise en charge des infections

A. Obésité : définition et épidémiologie

I. Définition et mesure

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé » et considère qu'« il y a obésité quand l'IMC est égal ou supérieur à 30 » (1).

L'IMC (Indice de Masse Corporelle) est une mesure d'estimation du statut nutritionnel chez l'adulte. Il est déterminé selon la formule suivante :

$$IMC(kg/m^2) = \frac{masse (kg)}{taille^2(m^2)}$$

Selon la classification de l'OMS (2), la mesure de l'IMC permet de différencier 6 statuts nutritionnels distincts, présentés dans le tableau 1.

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

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

Cependant, cet indice ne tient pas compte du niveau d'adiposité, qui varie en fonction de l'âge, de l'activité sportive et du sexe ; il ne donne donc qu'une indication approximative de la corpulence (2).

II. Épidémiologie

1. *Dans le monde*

La prévalence de l'obésité a connu une forte augmentation ces dernières années : selon les estimations de l'OMS, elle aurait presque triplé entre 1975 et 2016, jusqu'à atteindre les proportions d'une épidémie mondiale. Ainsi, en 2016, l'obésité concernait

approximativement 13% de la population adulte à l'échelle mondiale, soit 650 millions de personnes. Elle touchait 15% des femmes contre 11% des hommes (1).

2. En France

Il existe plusieurs études visant à évaluer la prévalence de l'obésité en France. Parmi elles, l'étude Esteban (2015) (3), l'étude « Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances » (2013) (4) et l'étude ObEpi (2012) (5). Malgré des différences méthodologiques, ces trois études présentent des résultats relativement homogènes, et estiment la prévalence de l'obésité dans la population française entre 15 et 17,2%. Selon l'étude considérée, une différence a pu ou non être constatée entre les populations masculine et féminine : dans la cohorte Constances, une prévalence supérieure de l'obésité de grade III a été constatée chez les femmes. L'étude ObEpi, met en évidence un taux d'obésité globale augmenté chez les femmes (15,7%, contre 14,3% chez les hommes) alors que l'étude Esteban ne montre pas de différence significative entre ces deux populations.

Ces études mettent également en évidence une augmentation de la prévalence de l'obésité avec l'âge ainsi qu'une relation inversement proportionnelle entre l'obésité et le niveau de revenus.

L'étude Esteban fait suite à l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) de 2006 (6) et leurs méthodologies sont comparables ; ainsi, leurs résultats peuvent être confrontés : la mise en parallèle de ces deux études rend compte d'une stabilisation de la prévalence de l'obésité en France entre 2006 et 2015. Cette tendance est en accord avec les résultats des dernières éditions de l'étude ObEpi, qui montrent un ralentissement significatif de la progression de l'obésité entre 2009 et 2012 (figure 1).

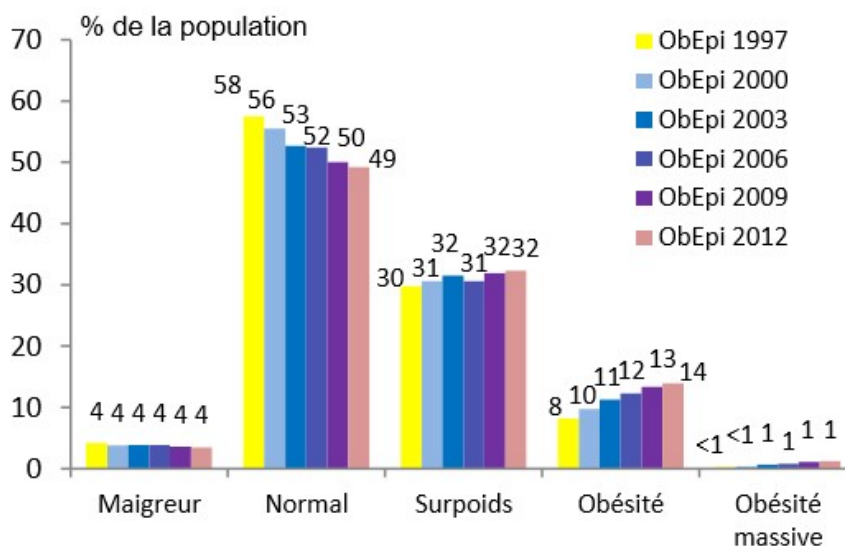


Figure 1 : répartition de la population selon l'IMC depuis 1997 (d'après l'étude ObEpi)

Toutefois, il est admis que la méthodologie de recueil par questionnaire auto-administré utilisée dans l'étude ObEpi aboutit à une sous-estimation de la prévalence de l'obésité par surestimation de la taille et sous-estimation du poids.

3. Dans le Nord-Pas-de-Calais

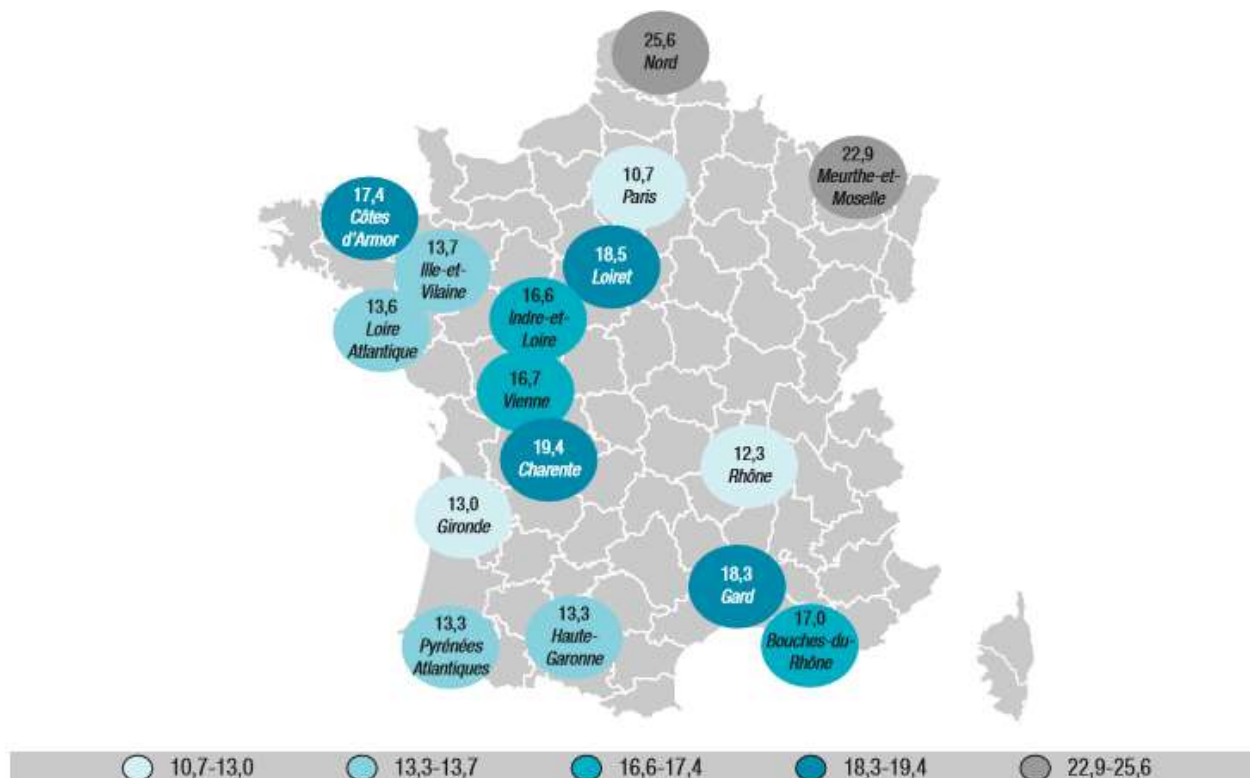


Figure 2 : prévalence (%) de l'obésité dans les 16 départements de France métropolitaine couverts par la cohorte Constances (d'après Matta et al.)

La prévalence de l'obésité n'est pas uniforme sur l'ensemble du territoire français ; ainsi, d'après l'étude menée sur la cohorte Constances, le nord du pays est la zone géographique la plus touchée par l'obésité, avec une prévalence de 25,6% (figure 2). Ce résultat conforte celui de l'enquête ObEpi de 2012, dans laquelle le Nord possédait également la plus forte prévalence (21,8%, soit 40% plus élevée que la moyenne nationale).

B. Obésité et pharmacologie

I. Composition corporelle

La composition corporelle varie en fonction du poids réel : 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 (figure 3) (7,8).

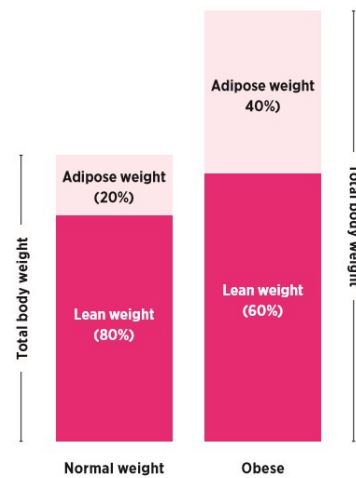


Figure 3 : compositions corporelles d'un sujet de poids normal et d'un sujet obèse (d'après Barras et Legg)

II. Modifications pharmacocinétiques chez le sujet obèse...

Ce remaniement de la composition corporelle provoque, entre autres, des modifications du volume sanguin, du débit cardiaque, et des fonctions rénale et hépatique (8). Ces variations physiopathologiques perturbent à des degrés divers l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion des médicaments (9), rendant difficilement prédictible leur comportement pharmacocinétique chez le sujet obèse (figure 4).

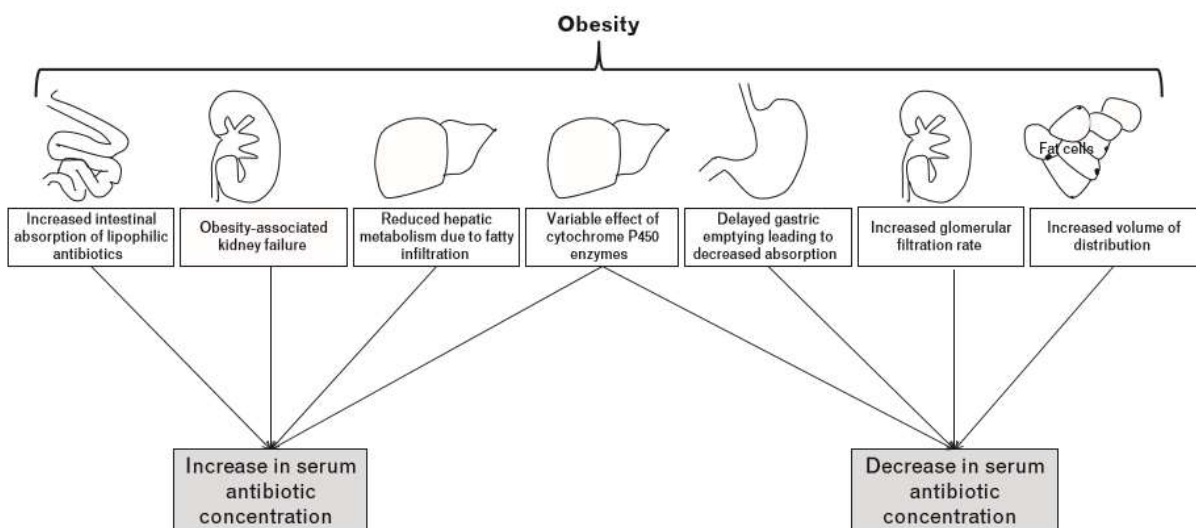


Figure 4 : impact de l'obésité sur les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques d'après Al-Dorzi et al.

1. Absorption

Chez le sujet obèse, différents phénomènes peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments pris par voie orale : des études font état d'un retard de la vidange gastrique qui pourrait entraîner une diminution de l'absorption (10), alors que d'autres mentionnent au contraire une accélération de la vidange gastrique (11). Une augmentation du débit sanguin splanchnique (12,13) et une augmentation de la perméabilité de la paroi du tube digestif (11) pourraient également se traduire par une absorption intestinale facilitée. Si l'impact de ces perturbations n'est actuellement pas clairement établi, elles ne semblent pas entraîner de modifications significatives de l'absorption (8,14–17).

Concernant l'administration par voie intramusculaire, l'obésité s'accompagne d'un épaissement de la couche sous cutanée pouvant rendre difficile l'accès au muscle, principalement lorsqu'une aiguille de taille standard est utilisée. Les injections sous cutanées non intentionnelles qui en résultent peuvent exposer le patient à une réponse thérapeutique insuffisante du fait d'une absorption réduite (moindre vascularisation du tissu sous cutané), ainsi qu'à des effets indésirables (18,19).

2. Distribution

La distribution tissulaire des médicaments dépend principalement de la composition corporelle, du flux sanguin régional et de la liaison aux protéines plasmatiques, mais aussi des caractéristiques intrinsèques de la molécule (poids moléculaire, degré d'ionisation, lipophilie, capacité à traverser les membranes biologiques) (14,20–22). L'accroissement des masses maigre et grasseuse accompagnant l'obésité favorise la diffusion tissulaire des médicaments selon leur degré de lipophilie (16,21) : les molécules lipophiles sont les plus concernées mais, le tissu grasseux étant constitué à 30% d'eau, les molécules hydrophiles sont également touchées dans une moindre mesure (8,10,12,16).

L'augmentation physiopathologique du débit cardiaque et du volume sanguin associée à l'obésité tend également à faciliter la diffusion intracellulaire des molécules. Cependant, le débit de perfusion du tissu adipeux représente moins de 5% du débit cardiaque, et le flux sanguin par gramme de tissu adipeux diminue chez le sujet obèse. De plus, la perfusion tissulaire peut être davantage réduite par la diminution des performances cardiaques observée dans cette population. La diffusion des médicaments lipophiles peut donc s'en trouver limitée (15,17,20,23).

La fixation protéique serait elle aussi perturbée : selon certaines études, l'obésité pourrait s'accompagner d'une augmentation de la fixation des médicaments basiques à l' α 1-glycoprotéine acide (12,16,24). Cet effet serait cependant compensé par la fixation compétitive sur les protéines plasmatiques de lipoprotéines, de cholestérol et d'acides gras libres, dont les taux seraient plus élevés chez le sujet obèse (12,15–17). L'association de ces modifications entraîne des variations plus ou moins importantes du volume de distribution (V_d) selon les caractéristiques physicochimiques du médicament considéré (12,16,21). Elles se traduisent en général par un accroissement de ce V_d , touchant principalement les molécules lipophiles (8,9).

3. Métabolisation

90% des sujets obèses présentent des altérations histologiques hépatiques comme la stéatose hépatique non alcoolique (associée ou non à une inflammation hépatique), la fibrose ou la cirrhose. Ces modifications structurelles sont susceptibles de provoquer des variations de l'activité enzymatique hépatique de phase I et II, auxquelles peuvent s'ajouter les effets d'un éventuel syndrome inflammatoire chronique associé (15,16,25). Ainsi, plusieurs études montrent des modifications de l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP) chez le sujet obèse : l'activité du CYP-3A4 (responsable de 50% de l'activité de métabolisation de phase I) serait réduite, alors que celle des CYP-2E1, -2C9, -2D6 -1A2 et -2C19 serait augmentée (8,25). Les enzymes impliquées dans le métabolisme de phase II sont elles aussi touchées par les effets de l'obésité : une augmentation de l'activité de l'Uridine diphosphate Glucuronyltransférase et de la glutathion S-transférase a en effet été constatée (8,25). L'impact réel de ces variations d'activité enzymatiques sur la métabolisation des médicaments chez le sujet obèse est cependant difficilement évaluable.

L'augmentation du débit sanguin hépatique observée dans l'obésité aurait également une part de responsabilité dans la modification de la clairance hépatique des médicaments (25).

4. Excrétion

L'obésité s'accompagne d'un accroissement du débit de filtration glomérulaire (DFG), lié à l'augmentation du flux sanguin rénal et de la surface de filtration glomérulaire, et responsable d'une élévation de la clairance rénale des médicaments (9,15,17). Elle est cependant fréquemment associée à des pathologies telles que l'hypertension artérielle ou le diabète, dont la prévalence augmente avec l'âge et au cours desquelles

une altération du DFG est courante (10,26). Ainsi, si les sujets jeunes et en bonne santé ont tendance à présenter une excrétion rénale augmentée, celle-ci diminue avec l'âge et l'apparition de néphropathies associées à l'obésité. La sécrétion tubulaire serait également augmentée (25).

III. ... et impacts sur la pharmacodynamie 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, 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 (10,27,28).

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, *a fortiori* face à des germes à CMI élevée (figure 5).

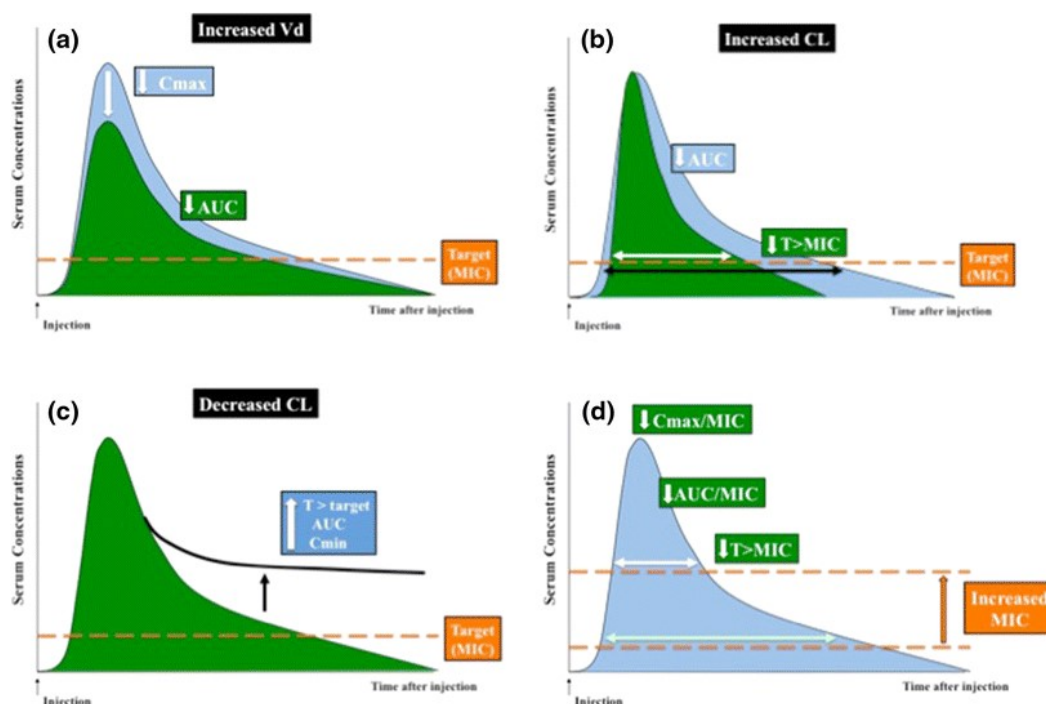


Figure 5 : modifications de la courbe de concentrations en fonction du temps pour (a) V_d augmenté, (b) Cl_T augmentée, (c) Cl_T diminuée et (d) CMI augmentée, d'après Roberts et al. (29)

IV. Adaptations posologiques des antibiotiques

1. *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 (16). Les modifications PK/PD liées aux morphologies extrêmes, et plus spécifiquement à la physiopathologie de l'obésité, peuvent entraîner d'importantes variations des concentrations plasmatiques en antibiotiques en comparaison à un sujet de corpulence normale (8). Le recours aux doses usuelles dans cette population peut mener à des concentrations plasmatiques inappropriées : en effet, pour certains antibiotiques, l'utilisation de doses standard peut mener à un sous dosage (28,30) et à un risque augmenté d'échec de traitement (9) ; pour d'autres, l'administration de doses calculées selon le poids réel peut entraîner un risque de surdosage et d'effets toxiques (28,30). Il est donc nécessaire d'adapter au mieux les posologies chez le sujet obèse.

En pratique clinique il n'existe pas de recommandations spécifiques pour l'adaptation des posologies d'antibiotiques dans cette population. Certaines données de la littérature permettent cependant de guider celle-ci selon l'antibiotique utilisé (14,22).

2. *Outils d'adaptation : les descripteurs de poids*

Il existe différents outils d'adaptation posologique, plus ou moins appropriés selon les profils de patients et les molécules considérées.

a) Le poids réel ou Total Body Weight (TBW)

Il s'agit du poids réel mesuré du patient, en kg. Il peut être utilisé pour adapter les posologies de certains antibiotiques chez l'obèse, en fonction de leur profil de solubilité (voir paragraphe B.IV.3.a).

b) L'Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'IMC est l'indice de mesure international recommandé pour classifier l'obésité. Il ne permet cependant pas la distinction entre la masse grasse et la masse musculaire, et un même IMC peut ainsi correspondre à des profils d'adiposité différents. L'IMC n'est donc pas un outil approprié à l'adaptation posologique chez l'obèse (21,31).

c) La surface corporelle ou Body Surface Area (BSA)

Elle tient compte du poids et de la taille, mais pas du sexe et de la composition corporelle. Elle est principalement utilisée dans le dosage des médicaments de chimiothérapie. Son utilité chez l'obèse est cependant discutable, et elle est bien souvent arbitrairement bornée à une valeur maximale de 2 m² (7,23,31).

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{taille (cm)} \times TBW(kg)}{3600}}$$

d) Le poids idéal ou Ideal Body Weight (IBW)

L'IBW décrit le poids associé à l'espérance de vie maximale pour une taille donnée et en fonction du sexe. Il ne tient compte que de ces deux critères, et ne représente donc pas un outil de dosage adapté : selon l'IBW, tous les patients de mêmes taille et sexe devraient recevoir la même dose d'antibiotique, sans tenir compte de la composition corporelle (7,21,23,31). Il est calculé grâce à la formule de Devine :

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

e) La masse maigre : Fat Free Mass (FFM) et le poids corporel maigre : Lean Body Weight (LBW)

Le LBW représente une estimation de la masse corporelle dépourvue de tissus gras, et le FFM correspond à la masse des tissus non gras (muscles, os, organes vitaux et liquides extracellulaires). Ces deux indices sont proches, mais le LBW reste le plus utilisé (10,21). Les formules de LBW et FFM peuvent être appropriées pour l'adaptation posologiques chez le sujet obèse, puisqu'elles tiennent compte du poids, de la taille et du sexe (31).

Homme :

$$LBW (kg) = \frac{9270 \times TBW (kg)}{6680 + 216 \times IMC (kg/m^2)}$$

$$FFM (kg) = 0,285 \times TBW(kg) + 12,1 \times \text{taille (m)}^2$$

Femme :

$$LBW (kg) = \frac{9270 \times TBW (kg)}{8780 + 244 \times IMC (kg/m^2)}$$

$$FFM (kg) = 0,287 \times TBW(kg) + 9,74 \times \text{taille (m)}^2$$

f) Le poids ajusté ou Adjusted Body Weight (ABW)

Il a été spécifiquement développé pour une utilisation dans le cadre d'études pharmacocinétiques. L'ABW 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. L'ABW est principalement utilisé pour le calcul de dose

des aminosides, avec un F_c de 0,4, mais son utilisation serait également adaptée à d'autres classes d'antibiotiques comme les bêtalactamines ($F_c = 0,3$) (7,12,31).

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

g) Predicted Normal Weight (PNW)

Le PNW représente la somme de la masse maigre et de la masse grasse « normale » attendue d'un sujet obèse. Il a été développé spécifiquement pour une utilisation dans le cadre d'études pharmacocinétiques et tient compte du sexe, du TBW et de l'IBW (21,31).

Homme :

$$PNW (kg) = 1,57 \times TBW(kg) - 0,0183 \times IMC(kg/m^2) \times TBW(kg) - 10,5$$

Femme :

$$PNW (kg) = 1,75 \times TBW(kg) - 0,0242 \times IMC(kg/m^2) \times TBW(kg) - 12,6$$

3. Principes d'adaptation

La détermination de la dose d'antibiotique devant être administrée chez l'obèse dépend de nombreux facteurs influençant les paramètres PK/PD, comme le degré d'obésité, les éventuelles insuffisances d'organes associées et les propriétés physicochimiques de la molécule (8).

Le profil pharmacodynamique de l'antibiotique doit également être pris en compte : le choix de l'outil d'adaptation est différent selon que la concentration doit être accrue de manière rapide et ponctuelle (dose de charge, antibiotiques concentration dépendants) ou maintenue dans un intervalle cible (dose d'entretien des antibiotiques temps dépendants) (28).

Comme chez le sujet de corpulence normale, le type et la sévérité de l'infection à traiter doivent eux aussi être considérés, puisqu'ayant une influence sur le choix des cibles de concentration plasmatiques en antibiotiques (8).

a) Influence des caractères hydro- et lipophile

La distribution des molécules lipophiles dans les tissus adipeux étant importante, l'augmentation de la masse grasse entraîne une augmentation du V_d . Pour ce type d'antibiotiques, la distribution dans le compartiment graisseux est totale, et la dose à administrer pourrait en théorie être calculée selon le TBW.

Les molécules hydrophiles, elles, sont faiblement distribuées dans le compartiment grasseux. L'augmentation des masses maigre et grasse entraîne cependant un accroissement du V_d , conséquence de la diffusion dans la masse maigre et dans l'eau constituant le tissu grasseux, ainsi que de l'augmentation du volume plasmatique (30).

Il existe cependant de nombreuses exceptions, et l'adaptation de posologie ne peut donc être basée sur les seuls critères de solubilité (30).

b) Dose de charge / dose d'entretien

La dose de charge d'un antibiotique dépend de son V_d . Le calcul du rapport V_d/TBW permet d'évaluer le degré de diffusion de la molécule dans le compartiment grasseux :

- si V_d/TBW est comparable entre sujets obèses et non obèses, alors la molécule diffuse fortement dans les graisses, et la dose de charge peut être calculée selon le TBW ;
- si V_d/TBW est réduit chez l'obèse, alors la diffusion dans le compartiment grasseux est moindre, et L'IBW ou le LBW seraient dans ce cas de meilleurs outils d'adaptation de la dose (21).

La dose d'entretien est impactée par la capacité de l'organisme à éliminer l'antibiotique : en effet, la quantité résiduelle intervient dans le calcul de la dose devant être réadministrée pour maintenir une concentration efficace sans pour autant entraîner de surdosage. La dose d'entretien dépend donc de la clairance totale du médicament, qui est principalement liée aux clairances rénale et hépatique (22).

La masse maigre est responsable de 99% de la clairance des médicaments, le LBW permet donc de relier la clairance au degré d'obésité (7,21). Il ne tient cependant pas compte des potentielles défaillances rénales ou hépatiques, qui doivent aussi être prises en considération.

4. Cas des bêtalactamines

La famille des bêtalactamines regroupe plusieurs classes d'antibiotiques, parmi lesquelles les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes. Leur efficacité est temps dépendante, et l'effet maximal bactéricide nécessite le maintien de concentrations efficaces durant respectivement 50%, 70% et 40% de l'intervalle entre deux administrations (32,33).

Les bêtalactamines sont des antibiotiques hydrophiles, majoritairement éliminés 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 (34). S'il n'existe pas suffisamment de données pour permettre l'émission de recommandations de sociétés savantes concernant l'adaptation des posologies de bêtalactamines chez le sujet obèse, il semble qu'une augmentation des doses soit nécessaire pour certaines molécules (22). Certaines publications proposent une adaptation empirique des doses selon le poids ajusté, en utilisant un facteur de correction de 0,3 afin de compenser la diffusion de ces antibiotiques dans l'eau du tissu graisseux (12,15). Cependant, cette formule d'adaptation n'a pas été validée par des études cliniques, et n'est que peu utilisée ; ainsi, les bêtalactamines sont bien souvent prescrites en dose standard chez le sujet obèse, exposant les patients à un risque de sous dosage.

C. Obésité et infections bactériennes

I. Obésité et risque infectieux

Il existe un lien établi entre l'obésité et certains types d'infections. En effet, l'obésité est associée à une augmentation du risque d'infections nosocomiales (infection du site opératoire – plus spécifiquement dans le cadre de chirurgies cardiaques, vasculaires, orthopédiques, gynécologiques, rachidiennes et gastrointestinales –, septicémie liée au cathéter, infection à *Clostridium difficile*) ainsi que d'infections urinaires, respiratoires, cutanées et de parodontites (35–37).

Les mécanismes responsables de cette augmentation du risque infectieux ne sont pas clairement élucidés ; ils pourraient cependant impliquer de nombreux paramètres, comme l'altération de la réponse immunitaire, les comorbidités associées, les différences anatomiques ou encore les perturbations pharmacocinétiques liées à l'obésité (38).

1. Altération de la réponse immunitaire

Le tissu adipeux est doté d'une activité inflammatoire et immunitaire. L'augmentation de la masse grasse entraîne une amplification de la sécrétion de médiateurs de l'inflammation (cytokines, adipokines), de l'activation des macrophages et du stress oxydatif. L'obésité s'accompagne ainsi d'un état d'inflammation chronique qui pourrait

provoquer une désensibilisation des cellules immunitaires et altérer le déroulement de la réponse immunitaire en cas d'infection (36,39–41).

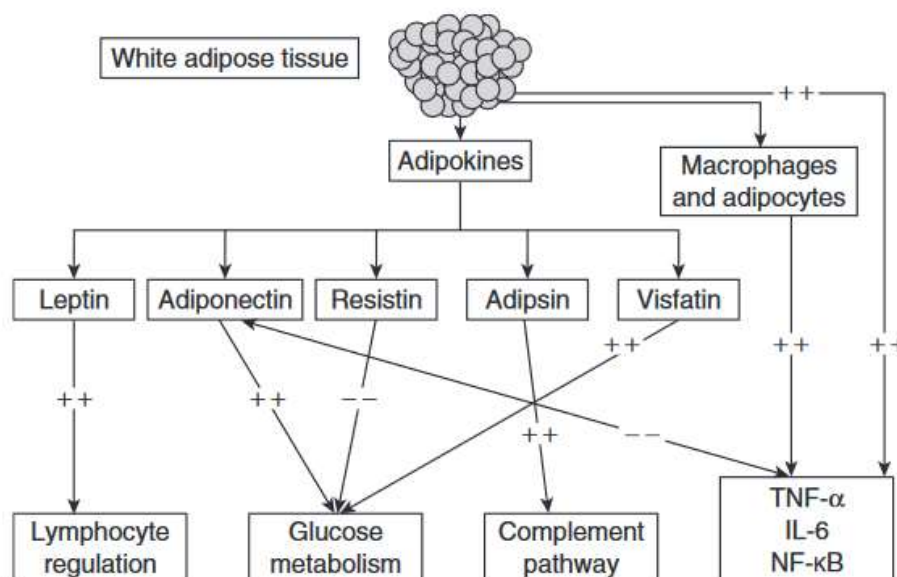


Figure 6 : tissu adipeux et mécanismes inflammatoires (d'après Vachharajani et al.)

2. Comorbidités

Certaines comorbidités fréquemment associées à l'obésité sont également connues pour accroître le risque infectieux : c'est le cas du diabète, pour lequel une augmentation des risques d'infections respiratoires basses, urinaires, et cutanéomuqueuses a été démontrée (42).

L'insuffisance cardiaque, l'asthme, les accidents vasculaires cérébraux, le reflux gastro-œsophagien, certains types de cancers ainsi que certaines pathologies hépatiques pourraient également favoriser la survenue de pneumopathies (43).

3. Modifications anatomiques

L'obésité entraîne la formation de plis cutanés, qui favorisent le développement d'infections cutanéomuqueuses. La réduction de la vascularisation cutanée pourrait également être en cause dans ce type d'infections ainsi que dans les infections du site opératoire, en réduisant les capacités de guérison de la plaie (42,44).

L'augmentation de la masse grasseuse semble favoriser les infections respiratoires, en altérant les capacités ventilatoires (42).

De plus, la bonne prise en charge des patients obèses peut être compromise par manque d'équipements adaptés, ainsi que de personnel formé et en nombre suffisant pour la réalisation des soins. Ces limitations sont susceptibles d'occasionner une

prolongation de la durée de séjour et une augmentation du risque d'infections nosocomiales (44).

4. Perturbations pharmacologiques

Les perturbations pharmacocinétiques précédemment évoquées (voir paragraphes B.II.1 à B.II.4) peuvent elles aussi avoir un impact sur la survenue d'infections chez le sujet obèse en modifiant l'efficacité des moyens de prévention comme l'antibioprophylaxie et la vaccination. En effet, ces perturbations se répercutent sur les concentrations tissulaires des antibiotiques, affectant leur efficacité. Pour certains d'entre eux, une augmentation de doses est donc recommandée dans le cadre de l'utilisation en antibioprophylaxie (36,38,45).

L'obésité serait également responsable d'une réduction de la réponse sérologique à la vaccination, et donc d'une augmentation du risque d'inefficacité de certains vaccins. L'altération de l'absorption par voie sous cutanée en serait l'une des raisons (45).

Les modifications du comportement pharmacocinétique des médicaments anti-infectieux utilisés en curatif sont également susceptibles d'influencer l'évolution de l'infection chez l'obèse : une antibiothérapie à concentration inadaptée peut être responsable de l'échec du traitement et de la sélection de résistances bactériennes (37).

II. Modifications PK/PD dans les infections graves

1. Infection sévère : définitions

La gravité d'une infection se caractérise par la survenue d'un état de sepsis, voire de choc septique.

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il est associé à une hausse de la mortalité d'environ 10%, et nécessite une prise en charge rapide et adaptée. Le choc septique est une sous-catégorie du sepsis, au cours duquel le patient présente d'importantes anomalies circulatoires et métaboliques. Il est associé à une surmortalité d'environ 40% (46).

Le diagnostic de sepsis ou de choc septique est posé selon la définition émise en 2016 par le groupe de travail de la « Society of Critical Care Medicine » (SCCM) et de la « European Society of Intensive Care Medicine » (ESICM) dont les critères sont listés

dans le tableau 2. 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

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

*PAM : Pression artérielle moyenne

2. Conséquences pharmacocinétiques de l'infection sévère

La sévérité de l'infection est en elle-même responsable de variations pharmacocinétiques, par l'intermédiaire de divers mécanismes physiopathologiques entrant en jeu dans le sepsis et le choc septique. Les moyens thérapeutiques mis en œuvre dans le cadre de la prise en charge du patient peuvent eux aussi impacter les paramètres pharmacocinétiques des anti-infectieux.

a) Modifications hémodynamiques

Le sepsis et le choc septique s'accompagnent d'une vasodilatation, ainsi que d'une fuite de liquides et de protéines depuis le compartiment intravasculaire vers le secteur interstitiel par augmentation de la perméabilité capillaire. Ces phénomènes sont responsables d'une importante diminution de la pression sanguine nécessitant l'administration de solutés de remplissage afin de maintenir un débit sanguin suffisant. Le remplissage vasculaire et la formation d'un troisième secteur lié au phénomène de fuites capillaires provoquent une augmentation de la masse hydrique totale, se traduisant par un accroissement du V_d des médicaments hydrophiles (47,48).

b) Hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie (albuminémie <25 g/L) est fréquente chez les patients en état critique, et peut être responsable de modifications du comportement pharmacocinétique des médicaments à fort taux de liaison aux protéines plasmatiques et à forte excrétion rénale. En effet, la diminution de la fixation protéique de ces médicaments entraîne une élévation de leur fraction libre, qui provoque dans un premier temps l'augmentation de leur distribution tissulaire. Elle est cependant également responsable d'un accroissement de leur excrétion rénale sous forme libre. L'hypoalbuminémie est donc à l'origine d'une augmentation du V_d , mais également de la clairance, prédominante sur les médicaments hydrophiles (32,47,48).

c) Clairance rénale augmentée

Les patients en sepsis ou en choc septique peuvent présenter une augmentation de la clairance rénale, se traduisant par un DFG >130 mL/min/1,73m². Ce phénomène est lié aux mécanismes physiopathologiques de réponse à l'infection (augmentation du débit cardiaque et donc du flux sanguin rénal), ainsi qu'aux traitements mis en place pour lutter contre le sepsis (solutés de remplissage, vasopresseurs) ; il entraîne une augmentation de l'élimination rénale des médicaments hydrophiles (32,47,48).

d) Défaillances d'organes

Le sepsis est par définition associé à des défaillances d'organes. Ces défaillances sont susceptibles d'avoir un impact sur les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques, particulièrement lorsqu'elles touchent le rein ou le foie.

L'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) est fréquemment associée au sepsis. Elle est responsable d'une diminution de la clairance des antibiotiques hydrophiles et donc d'une augmentation de leurs concentrations plasmatiques. Cette accumulation dépend du degré de l'IRA et touche principalement les antibiotiques pour lesquels l'élimination n'est pas compensée par une autre voie (47,48).

L'insuffisance hépatique provoque une altération des fonctions métaboliques hépatiques, touchant principalement le CYP ; elle peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques en antibiotiques, qui concerne principalement les antibiotiques lipophiles (47,48).

e) Répercussions pharmacocinétiques de la prise en charge réanimatoire

Outre l'impact de l'utilisation des solutés de remplissage et des médicaments vasopresseurs, le V_d peut également être augmenté par la ventilation mécanique, les circuits extracorporels ou le drainage post chirurgical, qui s'avèrent parfois nécessaires chez les patients en état critique (47).

3. Impact de la sévérité sur l'efficacité de l'antibiothérapie

a) En général

Un même patient peut présenter une ou plusieurs de ces perturbations, à des degrés d'intensité variables. Ainsi, il est difficile de prévoir le comportement pharmacocinétique des antibiotiques chez les patients critiques, de même que les répercussions pharmacodynamiques (figure 7).

L'augmentation du V_d des médicaments hydrophiles se manifeste pour les antibiotiques concentration-dépendants par une diminution du pic plasmatique. L'hypoalbuminémie peut toutefois s'avérer favorable dans ce cas : elle augmente transitoirement la fraction active de l'antibiotique, contribuant à l'obtention des concentrations cibles. Cependant, elle provoque également une augmentation de la clairance rénale, qui entraîne une diminution secondaire de ces concentrations.

Dans le cas des antibiotiques temps dépendants, ces modifications entraînent une réduction des concentrations plasmatiques, ainsi qu'une augmentation du délai d'obtention des concentrations efficaces. Elles sont donc responsables d'une baisse de l'efficacité antibiotique (47,48).

Ces modifications pharmacocinétiques sont d'autant plus importantes que l'infection est sévère ; de plus, les germes rencontrés dans les services de réanimation présentent fréquemment des CMI augmentées, et nécessitent donc des concentrations sanguines en antibiotiques supérieures. Les patients les plus critiques ont donc un risque accru de sous exposition aux antibiotiques (48).

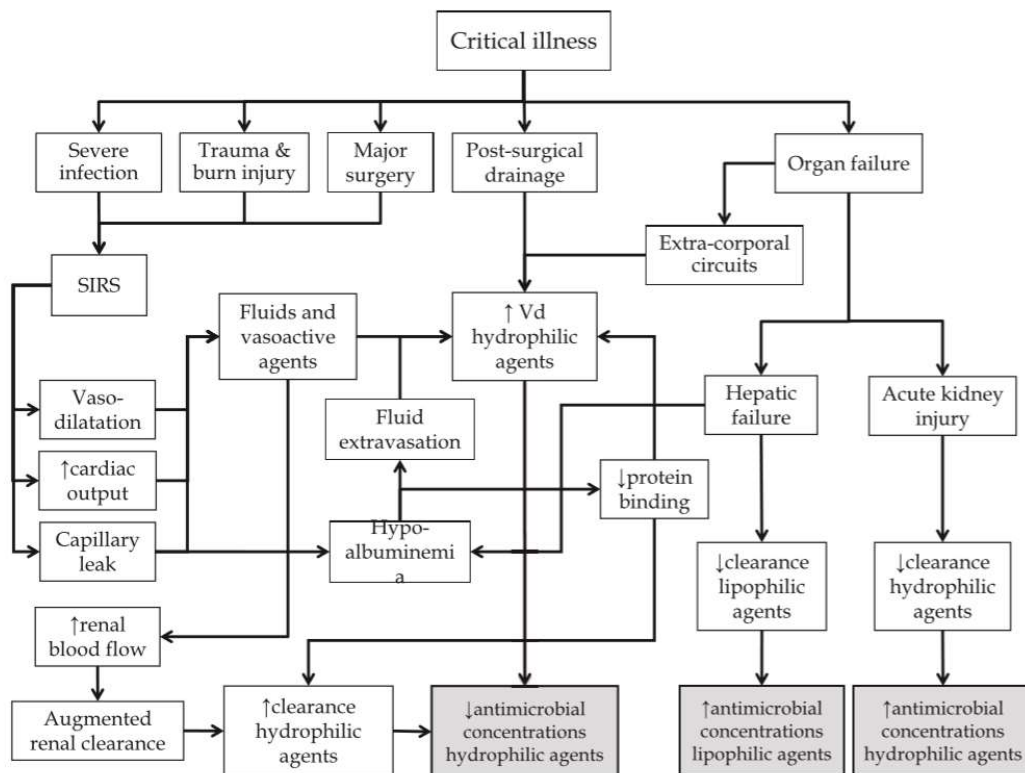


Figure 7 : criticité et altérations physiopathologiques (d'après Blot et al.)

b) Cas des bêtalactamines

Les bêtalactamines, et principalement celles présentant un large spectre d'activité antibactérienne, sont des antibiotiques indispensables et largement utilisés en réanimation. Leur caractère hydrophile les rend particulièrement sensibles aux modifications pharmacocinétiques liées au sepsis : leurs concentrations plasmatiques peuvent en effet être modifiées par les fluctuations de la fonction rénale, ainsi que par la dilution induite par les fuites de liquide extracellulaire et le remplissage vasculaire. Ainsi, la pharmacocinétique des bêtalactamines en réanimation est extrêmement fluctuante et nécessite des adaptations de posologies : une augmentation de la dose de charge peut être nécessaire afin de pallier l'augmentation du V_d , alors que la dose d'entretien pourra être augmentée ou réduite selon les capacités d'élimination (47). Des études cliniques appuient ces données pharmacocinétiques : une étude de Taccone *et al.* montre en effet que les doses initiales standard de bêtalactamines ne permettent pas de maintenir des concentrations sériques efficaces pendant un temps suffisant chez les patients en sepsis ou en choc septique. Cette étude suggère qu'une augmentation de la fréquence d'administration ou une augmentation des doses permettraient d'améliorer l'exposition des patients sévères vis-à-vis de ces antibiotiques (49). Dans l'étude DALI, Roberts *et al.* ont mis en évidence une exposition aux bêtalactamines inférieure à la cible dans 50% des cas chez les patients de

réanimation, et suggèrent la nécessité d'une approche plus individualisée de l'antibiothérapie (50).

Cependant, au vu de la grande variabilité inter-individuelle du comportement des bêtalactamines chez les patients de réanimation et du manque de données à ce sujet, il n'existe actuellement pas de recommandations quant aux posologies à utiliser. Des études montrent que l'administration prolongée ou continue améliorerait le profil pharmacocinétique des bêtalactamines (51) et un impact bénéfique sur le taux de guérison des patients atteints d'infection sévère non dialysés a été mis en évidence par Abdul-Aziz *et al.* (52). De plus, l'utilisation du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pourrait constituer un outil d'aide à l'adaptation posologique dans cette population : ainsi, la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) recommande la réalisation de dosages d'antibiotiques chez les patients de réanimation, dans un objectif d'atteinte des cibles PK/PD et de prévention des résistances et de la toxicité (51,53).

III. Antibiothérapie chez les patients obèses critiques

1. *Lien entre obésité et gravité*

L'association entre obésité et sévérité des infections suscite un intérêt accru depuis la pandémie de grippe H1N1 de 2009, durant laquelle un lien entre l'obésité et l'évolution défavorable de l'infection grippale avait été établi (35). 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 (40,54), 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 (37), alors que d'autres sont au contraire en faveur d'un rôle protecteur de l'obésité (36).

Certaines comorbidités associées (diabète, hypertension artérielle) pourraient cependant participer à l'évolution défavorable de l'infection (35).

2. *Conséquences de l'obésité sur la prise en charge anti-infectieuse en réanimation*

L'addition des effets liés à l'obésité et au sepsis ou choc septique rend difficile la prédiction du comportement pharmacocinétique des anti-infectieux chez les sujets combinant ces deux caractéristiques. Cette population n'est que peu étudiée et le manque de données ne permet pas la formulation de recommandations spécifiques

solides concernant les adaptations de posologie (8,26). La sous- ou surévaluation des posologies d'antibiotiques nécessaires entraîne un risque de concentrations plasmatiques non adaptées, pouvant conduire à des effets toxiques ou à un échec du traitement, ou favoriser l'émergence de souches résistantes.

Concernant les bêtalactamines, Hites et Taccone considèrent que la grande majorité des modifications pharmacocinétiques observées chez le sujet obèse atteint d'infection sévère est liée au sepsis, et ne suggèrent par conséquent pas d'adaptation particulière chez le sujet obèse par rapport au sujet non obèse en réanimation. Ces préconisations sont cependant basées sur des études peu nombreuses et souvent de faible envergure, et leurs auteurs invitent à les considérer avec précaution (55).

Partie II : Evaluation de l'efficacité de quatre bêtalactamines large spectre chez le sujet obèse septique en réanimation par dosages sériques : mise en place de l'étude et premiers résultats

A. Objectif

Les bêtalactamines 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.

Chez les patients en sepsis ou en choc septique, une antibiothérapie précoce et adaptée (autant par le spectre de l'antibiotique utilisé que par l'administration de doses efficaces) contribue à l'évolution favorable de l'infection (50). De plus, les germes rencontrés en réanimation présentent fréquemment une sensibilité réduite vis à vis des antibiotiques, et de fortes concentrations sanguines sont donc nécessaires (56). Ainsi, le choix de la posologie d'antibiotique est crucial, d'autant plus chez le sujet obèse, pour les raisons PK/PD évoquées plus tôt.

Les bêtalactamines 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 bêtalactamines 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 (52).

L'objectif principal de l'étude est de déterminer si les posologies et les modes d'administration de quatre bêtalactamines 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 durant un intervalle de temps suffisant.

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

I. Elaboration 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).

II. Population concernée

1. Critères d'inclusion

Patients :

- âgés de 18 ans ou plus
- présentant un indice de masse corporelle à l'entrée supérieur à 30 kg/m²
- en sepsis ou choc septique selon les définitions ESICM/SCCM 2016
- hospitalisés en réanimation
- traités par TZP, MEM, CEF ou CAZ.

2. Critères d'exclusion

- patients mineurs
- femmes enceintes
- patients moribonds
- opposition du patient ou des proches à la participation à l'étude.

III. Critères de jugement

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'obtention de concentrations sériques supérieures à 8 fois la CMI de *Pseudomonas aeruginosa* selon l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pendant un temps défini selon la molécule. Les délais choisis sont ceux considérés comme permettant la bactéricidie (32) :

- 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

L'obtention de concentrations sériques supérieures à 4 fois la CMI de *P. aeruginosa*, ainsi qu'à 4 et 8 fois la CMI du germe en cause (dans le cas des infections documentées) est également recherchée.

2. 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 ;
 - Echec 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'albuminémie, clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) (mesurée sur les urines des 24 heures) ou dose de dialyse.

IV. Durée et modalités d'organisation de la recherche

1. *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 d'une analyse intermédiaire.

2. *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.

3. *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.

a) 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 comme recommandé par la SRLF (57), 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.

b) Conservation

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

- TZP, CEF, CAZ : conservation à $+5^{\circ}\text{C}$ si le délai entre le prélèvement et le dosage est inférieur 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 .

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).

V. 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'albuminémie
- La clairance de la créatinine ou la dose de dialyse

Cependant, ce travail présente des résultats intermédiaires obtenus sur une période d'environ 5 mois, l'analyse statistique présentée ici a donc été adaptée en fonction des données disponibles à la fin de cette période. Elle a été réalisée en utilisant le test de Fisher pour les données qualitatives, et le test de Mann-Whitney pour les données quantitatives.

Une analyse pharmacocinétique a également été réalisée pour tenter de mettre en évidence les altérations des paramètres pharmacocinétiques dans la population étudiée et leurs éventuelles corrélations avec certaines caractéristiques des patients.

C. Résultats

La période d'inclusion dans l'étude a débuté le 26 février 2018, et sera poursuivie jusqu'à l'inclusion de 60 patients ou pour une durée maximale de 8 mois. Les résultats présentés dans ce document tiennent compte des patients inclus jusqu'au 31 juillet 2018.

I. Descriptif de population

16 patients ont été inclus dans l'étude durant la période considérée. Un patient a été exclu des analyses suite à l'obtention de résultats de dosages inexploitable. Les caractéristiques des 15 patients restants sont résumées dans le tableau 3. Parmi eux, aucun n'a atteint la cible de 8 fois la CMI de *P. aeruginosa*. C'est donc sur l'atteinte d'une cible moins exigeante de 4 fois cette CMI que l'analyse statistique a été effectuée : 6 patients (40%) ont atteint ce seuil, et 9 (60%) ne l'ont pas atteint.

Tableau 3 : caractéristiques des patients inclus

		Tous patients confondus	C < 4CMI pendant T bactéricidie	C > 4CMI pendant T bactéricidie	P- value
Nombre de patients		15	9	6	-
Centre d'inclusion	Lens	8 (53%)	5 (56%)	3 (50%)	-
	Lille	4 (27%)	2 (22%)	2 (33%)	
	Béthune	3 (20%)	2 (22%)	1 (17%)	
Sexe	Hommes	8 (53%)	5 (56%)	3 (50%)	1 ^a
	Femmes	7 (47%)	4 (44%)	3 (50%)	
Age (ans)	Médiane [Q1 ; Q3]	57 [54 ; 61]	61 [43 ;74]	56,5 [56 ;57]	0,3432 ^b
Poids (kg)	Médiane [Q1 ; Q3]	113 [97 ; 140]	118 [97 ;144]	108,75 [101 ; 136]	0,6070 ^b
Taille (cm)	Médiane [Q1 ; Q3]	170 [160 ; 178]	170 [160 ; 178]	170 [168 ; 175]	0,8127 ^b
IMC (kg/m²)	Médiane [Q1 ; Q3]	38,1 [34,9 ; 47]	39,9 [37,9 ; 47]	36,5 [34,9 ; 42,9]	0,5287 ^b

^a test de Fisher ; ^b test de Mann-Whitney.

Le tableau 4 récapitule les différents foyers infectieux à l'origine de l'état de sepsis ou choc septique chez les patients inclus

Tableau 4 : foyers infectieux

Foyer infectieux	Nombre de patients (%)
Abdominal / digestif	7 (47%)
Bactériémie	2 (13%)
Pulmonaire	4 (27%)
Pyélonéphrite	1 (7%)
Peau et parties molles	1 (7%)

Parmi les 15 patients inclus, 2 (13,3%) 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 9 patients (60%).

Parmi les 11 patients ayant bénéficié d'une documentation bactérienne de l'infection, 5 avaient un prélèvement monomicrobien. Seules les données microbiologiques des germes dont la CMI était spécifiée par l'antibiogramme sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5 : données microbiologiques

Patient	Germe(s)	CMI vis-à-vis de l'antibiotique administré (mg/L)
1-002	<i>Proteus mirabilis</i>	≤4
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	≤4
1-005	<i>Escherichia Coli</i>	≤4
1-006	<i>Escherichia Coli*</i>	≤4
1-008	<i>Escherichia Coli</i>	≤4
2-001	<i>Morganella morganii</i>	≤4
2-002	<i>Pseudomonas aeruginosa*</i>	≤4
2-003	<i>Escherichia Coli*</i>	≤4
7-001	<i>Escherichia coli</i>	≤4
7-002	<i>Klebsiella pneumoniae*</i>	2

*prélèvement monomicrobien

II. Analyse statistique

La conformité des concentrations sanguines obtenues vis-à-vis du critère de jugement principal est exposée dans le tableau 6. L'obtention de concentrations >4 fois la CMI de *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que >4 et 8 fois la CMI du germe en cause (quand celle-ci était disponible) a également été recherchée. En complément du délai cible correspondant à l'intervalle de bactéricidie, le maintien des concentrations cibles durant 100% de l'intervalle de dosage a également été étudié.

Dans le cas des prélèvements ayant retrouvé une flore polymicrobienne, c'est la CMI la plus élevée qui a été considérée pour le calcul de la concentration cible.

Les germes rendus sensibles ou résistants sans précision de CMI, ou pour lesquels l'antibiotique prescrit n'a pas été testé n'ont pas été pris en compte dans cette analyse.

Tableau 6 : nombre de patients présentant des concentrations conformes en fonction des cibles pharmacocinétiques considérées

	Concentrations >8CMI <i>P. aeruginosa</i>		Concentrations >4CMI <i>P. aeruginosa</i>		Concentrations >8CMI germe en cause		Concentrations >4CMI germe en cause	
	Délai cible	T= 100%	Délai cible	T= 100%	Délai cible	T= 100%	Délai cible	T= 100%
TZP	0 / 12	0 / 12	4 / 12	4 / 12	7 / 8	7 / 8	8 / 8	8 / 8
CAZ	0 / 1	0 / 1	1 / 1	1 / 1	-	-	-	-
CEF	0 / 2	0 / 2	1 / 2	1 / 2	1 / 1	1 / 1	1 / 1	1 / 1
Total	0 / 15	0 / 15	6 / 15	6 / 15	8 / 9	8 / 9	9 / 9	9 / 9

Les différents facteurs susceptibles d'influencer les paramètres PK/PD ont été recensés, et leur impact ou non sur l'atteinte de la cible pharmacocinétique de 4CMI de *P. aeruginosa* a été recherchée. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : impact des différents facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles

		Tous patients confondus	C < 4CMI pendant T bactéricidie	C > 4CMI pendant T bactéricidie	P-value
		n=15	n=9	n=6	
Antibiotique	TZP	12	8 (89%)	4 (67%)	0,5252 ^a
	CEF	2	1 (11%)	1 (17%)	
	CAZ	1	0 (0%)	1 (17%)	
Mode d'administration	Intermittent	2	1 (11%)	1 (17%)	1 ^b
	Prolongé	1	0 (0%)	1 (17%)	
	Continu	12	8 (89%)	4 (67%)	
Choix de la posologie	Dose standard	7	6 (67%)	1 (17%)	0,3287 ^c
	Dose adaptée au TBW	0	0 (0%)	0 (0%)	
	Dose adaptée au ABW	5	2 (22%)	3 (50%)	
	Autre*	3	1 (11%)	2 (33%)	
Administration d'une dose de charge		11	5 (56%)	6 (100%)	0,1033 ^d
Traitement chirurgical du foyer		8	5 (56%)	3 (50%)	1 ^d
SOFA à l'entrée	Médiane [Q1 ; Q3]	11 [7 ; 12]	8 [7 ; 11]	11 [8 ; 12]	0,4743 ^e
SOFA à l'initiation de l'antibiotique	Médiane [Q1 ; Q3]	8 [5 ; 11]	7 [6 ; 10]	9,5 [4 ; 12]	0,5142 ^e
Balance hydrique (mL)	Médiane [Q1 ; Q3]	480 [-1000 ; 3250]	-100 [-1100 ; 900]	1540 [490 ; 3550]	0,1810 ^e
Epuration extrarénale		2	0	2	0,1429 ^d
		n=14	n=9	N=5	
SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis	Médiane [Q1 ; Q3]	9,5 [6 ; 12]	8 [6 ; 10]	12 [11 ; 12]	0,0934 ^e
		n=12	n=7	n=5	
Albuminémie (g/L)	Médiane [Q1 ; Q3]	24,8 [19,9 ; 26,3]	24,4 [20,6 ; 26,3]	21 [18,4 ; 27,2]	0,7550 ^e
		n=9	n=6	n=3	
Cl_{Cr} (hors patients dialysés) (mL/min)	Médiane [Q1 ; Q3]	81,7 [39 ; 129]	72,6 [39 ; 129]	81,7 [13,05 ; 189]	0,9048 ^e
		n=1		n=1	
Dose de dialyse médiane (mL/kg/h)		33,9	-	33,9	-

*Pour les patients dont la posologie a été déterminée selon une adaptation « autre », la dose était adaptée à la fonction rénale.

^a test de Fisher « TZP » vs « CEF » et « CAZ » ; ^b test de Fisher « intermittent » vs « prolongé » et « continu » ; ^c test de Fisher « dose adaptée au poids ajusté » vs « standard » et « autres » ; ^d test de Fisher ; ^e test de Mann-Whitney.

La majorité des données portant sur des patients ayant reçu de la TZP, cette molécule a été analysée plus spécifiquement. La comparaison des échantillons n'a pas mis en évidence de différence entre les deux populations étudiées (atteinte ou non de la cible de 4CMI de *P.aeruginosa*). La comparaison des facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles de la TZP est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : impact des différents facteurs susceptibles d'influencer l'atteinte des concentrations cibles de la TZP

		Tous patients confondus	C < 4CMI pendant T bactéricidie	C > 4CMI pendant T bactéricidie	P-value
		n=12	n=8	n=4	
Mode d'administration	Intermittent	1	0 (0%)	1 (25%)	0,333 ^a
	Prolongé	1	0 (0%)	1 (25%)	
	Continu	10	8 (100%)	2 (50%)	
Choix de la posologie	Dose standard	6	5 (63%)	1 (25%)	1 ^b
	Dose adaptée au ABW	3	2 (25%)	1 (25%)	
	Autre*	3	1 (13%)	2 (50%)	
Administration d'une dose de charge		8	4 (50%)	4 (100%)	0,208 ^c
Traitement chirurgical du foyer		8	5 (63%)	3 (75%)	1 ^c
SOFA à l'entrée	Médiane [Q1 ; Q3]	9,5 [7 ; 11]	7,5 [6 ; 11]	11,5 [8 ; 14]	0,122 ^d
SOFA à l'initiation de l'antibiotique	Médiane [Q1 ; Q3]	8 [6 ; 11]	7 [5 ; 8]	11,5 [8 ; 14]	0,039 ^d
Balance hydrique (mL)	Médiane [Q1 ; Q3]	420 [-1000 ; 3250]	125 [-1100 ; 900]	2020 [-1000 ; 7900]	0,368 ^d
Epuration extrarénale		2	0 (%)	2 (50%)	-
		n=11	n=8	n=3	
SOFA au maximum de l'épisode aigu du sepsis	Médiane [Q1 ; Q3]	9 [6 ; 11]	7,5 [5 ; 9]	12 [11 ; 15]	0,031 ^d
		n=9	n=6	n=3	
Albuminémie (g/L)	Médiane [Q1 ; Q3]	23 [20,6 ; 25,2]	23,7 [20,6 ; 25,2]	21 [18,4 ; 33]	0,905 ^d
		n=6	n=5	n=1	
Cl_{cr} (hors patients dialysés) ml/min	Médiane [Q1 ; Q3]	42,1 [34,3 ; 100]	45,2 [39 ; 100]	13,05	-

*Pour les patients dont la posologie a été déterminée selon une adaptation « autre », la dose était adaptée à la fonction rénale.

^a test de Fisher « intermittent » vs « prolongé » et « continu » ; ^b test de Fisher « dose adaptée au poids ajusté » vs « standard » et « autres » ; ^c test de Fisher ; ^d test de Mann-Whitney.

Parmi les six patients traités à posologie standard, 5 recevaient 12g/j de TZP et 1 recevait 16g/j. Les 3 patients traités à posologie adaptée selon le ABW recevaient des doses comprises entre 183 et 201mg/kg/j.

Les paramètres témoignant de l'évolution de l'infection selon l'atteinte ou non de la cible pharmacocinétique de 4CMI de *P.aeruginosa* pour l'ensemble des antibiotiques étudiés sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : impact de l'atteinte des cibles pharmacocinétiques sur l'évolution de l'infection

		Tous patients confondus	C < 4CMI pendant T bactéricidie	C > 4CMI pendant T bactéricidie	P-value
		n=15	n=9	n=6	
Évolution à J14	Guérison	10	7 (78%)	3 (50%)	1 ^a
	Amélioration	3	1 (11%)	2 (33%)	
	Échec	2	1 (11%)	1 (17%)	
Nombre de jours passés hors réanimation à J28	Médiane [Q1 ; Q3]	20 [0 ; 24]	22 [19 ; 24]	7 [0 ; 20]	0,1214 ^b
Nombre de jours passés sans ventilation à J28	Médiane [Q1 ; Q3]	16 [0 ; 23]	22 [5 ; 23]	3,5 [0 ; 16]	0,2836 ^b
Survie à J14		13	8 (89%)	5 (83%)	1 ^c
Survie à J30 ou sortie vivante d'hospitalisation avant J30		13	8 (89%)	5 (83%)	1 ^c
		n=13	n=8	n=5	
Délai de normalisation des leucocytes (j)	Médiane [Q1 ; Q3]	4,5 [0 ; 15]	3 [0 ; 15]	6 [1 ; 9]	1 ^b

^a test de Fisher « amélioration » et « guérison » vs « échec » ; ^b test de Mann-Whitney ; ^c test de Fisher.

III. Analyse pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus sont présentés dans le tableau 10 sous forme de moyennes (écarts types) ou valeur seule pour les effectifs égaux à 1.

Tableau 10 : paramètres pharmacocinétiques selon les molécules et les modes d'administration

Molécule	Dose (g/j)	Continu		Intermittent / prolongé			K _e (h ⁻¹)	T _{1/2} (h)	Cl _T (L/h)	V _d (L)	V _d /TBW (L/kg)
		C _{ss} (mg/L)	C _{min} (mg/mL)	C _{max} (mg/mL)	AUC (mg.h/L)						
TZP	n=3	n=2									
	8	97,96 (45,38)	78,2	148,5	1174,99	0,235 (0,139)	4,55 (4,06)	3,68 (1,27)	23,23 (19,62)	0,171 (0,131)	
	n=6	n=5									
	12	43,85 (16,63)	89	174	995,78	0,502 (0,300)	2,43 (2,67)	11,31 (5,43)	30,08 (17,71)	0,336 (0,242)	
	n=1										
	13,5	78,32	-	-	-	0,395	1,75	7,18	18,17	0,159	
CEF	n=2										
	16	65,97 (47,74)	-	-	-	0,744 (0,278)	1,00 (0,37)	13,69 (9,91)	17,10 (6,92)	0,137 (0,041)	
	n=1										
	5	37,83	-	-	-	0,131	5,30	5,51	42,07	0,369	
CAZ	n=1										
	6		19,2	144,6	468,87	0,274	2,530	4,27	15,57	0,103	
CAZ	n=1										
	8	55,01	-	-	-	0,552	1,33	12,12	23,23	0,22	

Une analyse plus approfondie a ensuite été effectuée sur la pipéracilline, en réalisant une recherche de corrélations simples entre les paramètres pharmacocinétiques et certaines données des patients inclus. Cette recherche concernait les données

suivantes : âge, TBW, ABW, IBW, LBW, FFM, PNW, IMC, BSA, taille, Cl_{Cr} , albuminémie, dose journalière.

Parmi ces paramètres, une corrélation a été retrouvée par un test du tau de Kendall entre la Cl_{Cr} et la clairance totale (Cl_T), selon l'équation $Cl_T = 1,1533 \times Cl_{Cr} + 87,502$ ($r^2 = 0,6737$).

D. Discussion

I. Analyse des résultats obtenus au regard des données existantes

1. Critère de jugement principal

Cette étude vise à déterminer si les posologies de bêtalactamines large spectre utilisées en routine chez le sujet obèse septique permettent d'atteindre des concentrations suffisantes pour traiter des pathogènes à CMI élevée tels que *P. aeruginosa*, fréquemment responsable d'infections en réanimation. Les résultats des 15 premiers patients inclus laissent penser que les doses utilisées sont insuffisantes, puisqu'aucun patient n'a atteint la concentration cible fixée à 8CMI de *P. aeruginosa*. Cette cible volontairement exigeante visait à maximiser les chances d'efficacité de l'antibiothérapie compte tenu des caractéristiques de la population étudiée et du risque d'infection à germe à CMI élevée en réanimation, où la prescription est bien souvent probabiliste (86,7% dans le cadre de notre étude). Cependant, malgré l'absence de consensus sur les concentrations cibles de bêtalactamines, des publications suggèrent qu'il n'y aurait pas de bénéfice sur l'efficacité à dépasser 4-5 CMI, et que des concentrations supérieures majoreraient le risque de toxicité, principalement neurologique (58). En diminuant la cible à 4CMI, 6 patients (40%) obtiennent des concentrations considérées comme efficaces : la majorité des patients étaient donc sous dosés. Ces résultats concordent avec la littérature existante : dans une étude rétrospective cas-témoin menée en réanimation, Hites *et al.* ont en effet mis en évidence un sous dosage des sujets obèses traités à posologies standard (les antibiotiques étudiés étaient les mêmes que ceux de l'étude présentée ici). Ils ont également observé des concentrations inférieures en MEM chez les sujets obèses comparativement aux sujets non obèses, sans constater de différence significative pour les autres antibiotiques (58). Alobaid *et al.* ont également travaillé sur l'influence de l'obésité sur les concentrations de TZP et de MEM 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 TZP, et pas en MEM, chez les patients obèses comparativement aux patients non obèses (59).

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 (60). Strum *et al.* ont effectué une analyse pharmacocinétique de la TZP chez le sujet obèse en réanimation chirurgicale. Ils en ont conclu que les posologies devaient être adaptées dans cette population, mais que des doses supérieures à 16g/j ne semblaient pas nécessaires (61). Une publication de Cheatham *et al.* s'intéresse 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 (62).

Ainsi, la littérature s'accorde à dire que les sujets obèses critiques sont à risque de présenter un sous dosage en bêtalactamines large spectre quand des pathogènes à CMI élevée sont ciblés, et nos résultats semblent également aller dans ce sens. Même si aucun effet indésirable attribué à l'antibiothérapie n'a été mis en évidence dans le cadre de notre étude, il est cependant nécessaire de considérer le risque non négligeable de toxicité lié aux bêtalactamines dans le choix des posologies administrées.

2. Critères de jugement secondaires

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

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 des deux populations, certaines tendances peuvent être dégagées. Ainsi, l'administration d'une dose de charge semble être en faveur d'une meilleure atteinte des cibles pharmacocinétiques quand tous les antibiotiques sont pris en compte. Cette tendance est aussi retrouvée quand seule la TZP est considérée. On constate également une proportion plus importante de sujets ayant atteint la cible de 4CMI suite à une adaptation de posologie suivant le poids ajusté, comparés aux autres patients (posologie standard et adaptation à la fonction rénale). Cette tendance n'apparaît

cependant pas quand la TZP est analysée seule. Dans leur étude, Hites *et al.* ont calculé les concentrations sanguines qui auraient été obtenues en cas d'utilisation de la formule d'adaptation au poids ajusté : d'après les résultats obtenus, cette formule ne permettrait qu'une élévation mineure des concentrations de bêtalactamines, sans impact significatif sur l'efficacité du traitement (58).

On constate également que les posologies standard de TZP utilisées chez nos patients sont très majoritairement faibles (12g/j), alors qu'une dose supérieure de 16g/j est généralement conseillée chez le sujet obèse.

Dans notre étude, la balance hydrique durant les 24 premières heures d'antibiothérapie paraît également avoir une influence sur les concentrations : les patients ayant atteint les cibles de concentration présentent en effet une balance hydrique plus élevée que les autres. Cette tendance va à l'encontre de la littérature, qui décrit une augmentation du V_d liée au remplissage vasculaire, et responsable d'un effet de dilution des médicaments hydrophiles (47,48).

Concernant la sévérité de l'infection, les patients ayant atteint la cible de 4CMI de *P. aeruginosa* semblent être ceux ayant présenté un score SOFA plus élevé au maximum de l'épisode aigu du sepsis. Cette différence devient significative dans l'analyse ciblée de la TZP, où l'on retrouve également des scores SOFA supérieurs à l'initiation de l'antibiothérapie pour les patients ayant atteint la cible.

L'analyse ciblée de la TZP a aussi retrouvé une proportion supérieure de patients atteignant la cible dans le cadre d'un traitement par administrations intermittentes de l'antibiotique, comparativement à ceux ayant reçu des administrations longues (prolongées ou continues). L'absence d'avantage de l'administration longue pourrait être liée à une différence de fonction rénale entre les deux groupes, la perfusion continue ou prolongée bénéficiant principalement aux patients présentant une clairance rénale élevée (61).

La plupart des différences observées entre les sujets ayant atteint ou non la cible pharmacocinétique de 4CMI n'étant pas significatives, elles devront être confirmées ou infirmées par de nouveaux tests statistiques sur un plus grand nombre de patients, une fois l'étude terminée.

b) Critères d'évolution clinico-biologique

Les statistiques concernant l'évolution clinico-biologique des patients doivent être interprétées avec précautions : en effet, les sujets ayant atteint la cible de concentration de 4CMI de *P.aeruginosa* semblent passer plus de temps en réanimation que les autres, et rester plus longtemps sous ventilation mécanique. Cependant la cible de concentration fixée visait à traiter des germes à CMI élevée, alors que les germes isolés dans cette étude présentaient des CMI basses. En considérant des cibles de concentrations de 4 ou 8 fois la CMI du germe isolé (à l'exclusion des germes rendus sensibles ou résistants sur l'antibiogramme et/ou dont la CMI n'était pas disponible), les seuils de concentrations sont atteints pour 100% et 89% des patients respectivement (voir tableau 6). 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.

3. Analyse pharmacocinétique

L'analyse pharmacocinétique retrouve une demi vie ($T_{1/2}$) de la pipéracilline de l'ordre de 3,5h (écart type = 3,35) dans notre échantillon, contre 0,7 à 1,2h annoncées dans le résumé des caractéristiques du produit, après administration chez des sujets sains. Cette valeur concorde cependant avec la $T_{1/2}$ de $3,7 \pm 1,2$ retrouvée par Sturm *et al.* (61). La littérature rapporte également une augmentation du V_d et de la Cl_T chez les sujets obèses ; dans une étude menée chez des sujets obèses et non obèses, Chung *et al.* ont pu mettre en évidence une relation entre l'IMC et la Cl_T : $Cl_T \left(\frac{L}{h} \right) = 11,3 + [0,0646 \times (Cl_{Cr} - 105)] + [0,0579 \times (IMC - 35)]$ et entre le TBW et le V_d : $V_d(L) = 31,3 + [0,132 \times (TBW - 120)]$ (63). En appliquant ces équations aux paramètres de nos patients, les résultats obtenus ne sont pas significativement différents des valeurs de V_d et de Cl_T effectivement observées ($p=0,062$ et $p=0,470$ respectivement, test de Wilcoxon).

Toutefois, notre étude n'a pour l'instant pas permis de mettre en évidence de relation entre les différents descripteurs de poids et les paramètres pharmacocinétiques obtenus. Il n'a donc pas été possible d'en dégager d'information pouvant contribuer à l'élaboration un outil d'aide à l'adaptation de posologie chez le sujet obèse en réanimation. Seule une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance de la pipéracilline, par ailleurs décrite dans la littérature, a été retrouvée.

II. Limites méthodologiques

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

1. 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 (32,33). 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 (48). 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. La réalisation de dosages tissulaires implique cependant d'importantes difficultés, c'est pourquoi les dosages sont classiquement réalisés sur des prélèvements sanguins.

2. Nombre de dosages

Le nombre et les moments de prélèvements ont été fixés de manière à obtenir les concentrations plasmatiques en antibiotiques à différents instants clés, qui constituent des points de repère capitaux pour l'estimation du temps durant lequel la concentration reste supérieure au seuil défini. 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 au cours du temps. De plus, les perturbations hémodynamiques et la prise en charge réanimatoire sont susceptibles d'entraîner des fluctuations de concentrations au cours du temps, pouvant porter préjudice à l'interprétation des résultats de dosages.

3. Hétérogénéité et petite taille de l'échantillon

Le nombre de 60 patients inclus 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. De plus, ce travail ne présente que les premiers résultats de l'étude, et ne regroupe donc qu'un nombre restreint de patients par rapport aux effectifs prévus. Ainsi, 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.

4. Population cible

Le choix de la population ciblée peut également être discuté : en effet, il existe une grande hétérogénéité des variations physiopathologiques et pharmacologiques observées en fonction du degré d'obésité (14). 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.

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.

Une étude de plus grande envergure permettrait une analyse de l'impact de ces deux paramètres sur les concentrations obtenues et sur l'évolution clinico-biologique de l'infection.

5. Choix des molécules

Les antibiotiques étudiés ont été choisis de manière à maximiser le bénéfice que pourrait représenter cette étude sur la prise en charge des patients obèses septiques. Ainsi, les molécules choisies sont des bêtalactamines principalement utilisées chez des patients présentant des infections nosocomiales ou des antécédents et/ou facteurs de risques de résistances bactériennes. Dans ces situations, l'optimisation de l'antibiothérapie revêt donc une importance pronostique majeure, et des concentrations sanguines élevées peuvent s'avérer nécessaires.

Les antibiotiques choisis dans le cadre de cette étude sont donc des molécules précieuses, mais relativement peu prescrites. C'est notamment le cas du MEM, dont l'utilisation est fortement restreinte par la politique d'épargne des carbapénèmes menée ces dernières années et 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^{ème} génération) aurait permis de faciliter le recrutement, mais aurait eu un intérêt plus

limité. En effet, les germes ciblés par ces antibiotiques sont généralement plutôt sensibles, et le risque de concentrations inefficaces est donc plus faible.

6. 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'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.

III. 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.

1. 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 MSD-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 prévu au 1^{er} janvier a ainsi été retardé à fin février.

2. 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 et n'ont, à l'heure actuelle, pas pu être effectuées dans tous les centres. 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 ; parmi eux, 5 étaient ouverts sur la période considérée et seuls 3 ont effectivement participé aux inclusions.

3. Difficultés liées au recrutement

a) Contraintes intrinsèques au protocole d'étude

Les restrictions liées aux critères d'inclusion constituent également un frein au recrutement : peu de patients répondent en effet à l'association des critères d'IMC et d'antibiothérapie nécessaires. Comme vu au paragraphe D.II.6, 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, et l'inclusion de patients sous CEF, CAZ et MEM est rare.

Outre la politique d'épargne précédemment évoquée (paragraphe D.II.6), l'absence d'inclusion de patients sous MEM peut également s'expliquer par le fait qu'il ne s'agit pas du carbapénème le plus prescrit : même s'il n'existe pas de différence d'indications entre les deux molécules, l'imipénème est en effet plus volontiers utilisé. Le choix du

MEM a cependant été décidé en concertation avec le biologiste responsable des dosages, sur des critères de stabilité dans le plasma (64).

b) Présence sur site

La présence sur site de personnes directement impliquées dans la mise en place de l'étude permet une meilleure intégration du projet dans le service, et facilite les inclusions. Ce facteur permet d'expliquer le bon recrutement au sein des CH de Lens (centre promoteur) et de Béthune (présence d'une interne en pharmacie impliquée dans l'étude).

IV. Perspectives

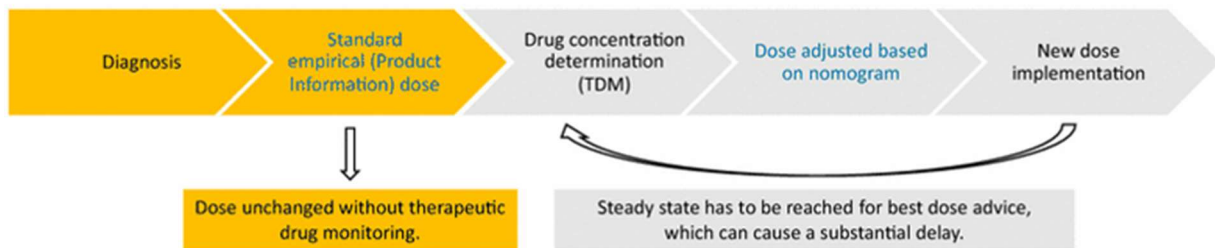
Malgré le faible nombre de patients inclus à l'heure actuelle, notre étude laisse entrevoir des axes d'amélioration dans la prise en charge anti-infectieuse de la population évaluée. Ainsi, la posologie standard de TZP la plus fréquemment prescrite était de 12g/j. Cette posologie semble faible au regard de la sévérité et du poids des sujets considérés. L'augmentation des doses de TZP pourrait donc être bénéfique à la phase initiale de la prise en charge probabiliste des patients obèses septiques, en prenant soin de surveiller les signes de toxicité, révélatrice d'un surdosage. Ainsi, le développement de la pharmacie clinique et la présence de pharmaciens dans les services de réanimation constituent une voie à explorer pour espérer optimiser la prise en charge de patients aux caractéristiques physiopathologiques particulières.

De plus, si les dosages de bêtalactamines sont recommandés par la SRLF dans le cadre du suivi de l'efficacité du traitement antibiotique chez les patients de réanimation, ceux-ci ne sont que rarement effectués. En l'absence de formule fiable et validée d'adaptation de posologie, l'une des premières actions à mettre en œuvre dans l'optique d'optimiser les concentrations en bêtalactamines serait de systématiser l'utilisation du STP pour les patients qui pourraient en bénéficier le plus. C'est le cas des sujets obèses en réanimation, qui manifestent d'importantes variations inter et intra individuelles du comportement pharmacocinétique des molécules.

Il pourrait également être envisagé l'utilisation d'outils basés sur des modèles pharmacocinétiques, tels que des nomogrammes ou, idéalement, des logiciels d'adaptation basés sur une approche Bayésienne, afin d'assister les cliniciens dans l'adaptation des posologies de bêtalactamines. 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. L'utilisation de tels outils nécessite cependant une validation par des études cliniques randomisées (65).

Conventional dosing with or without therapeutic drug monitoring (TDM)



Individualised dosing with therapeutic drug monitoring (TDM)

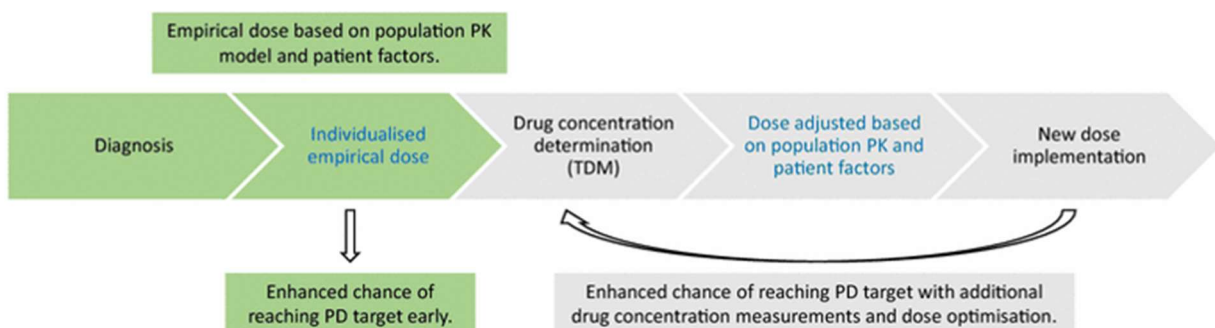


Figure 8 : adaptations de posologies basées sur le STP, d'après Tängdén et al. (66)

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.

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 bêtalactamines large spectre des sujets obèses en réanimation au travers d'une étude prospective observationnelle. Ce travail constitue un état des lieux des concentrations en bêtalactamines large spectre obtenues dans le cadre de leur utilisation habituelle chez le sujet obèse atteint de sepsis ou de choc septique, et de leur conformité vis-à-vis des cibles fixées. Au vu des premiers résultats, il semblerait que les posologies de TZP utilisées ne permettent pas d'atteindre des concentrations suffisantes pour permettre un traitement efficace des germes présentant une CMI élevée, et la littérature existante décrit de fortes variabilités inter et intra individuelles des concentrations en bêtalactamines 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. L'étude pharmacocinétique menée sur les premiers patients inclus n'a pas permis de retrouver de corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les descripteurs de poids ; 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, en particulier dans la phase précoce du sepsis.

Bibliographie :

1. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. [cited 2017 Oct 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
2. Body mass index - BMI [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 22]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
3. Santé publique France - Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cited 2017 Aug 6]. Available from: <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
4. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances [Internet]. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(35-36):640-6. [cited 2017 Aug 6]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html
5. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. ObEpi 2012 [Internet]. INSERM, KANTAR HEALTH, ROCHE ; 2012. [Internet]. Available from: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
6. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectifs et les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS) [internet]. InVS [Internet]. [cited 2018 Mar 24]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>
7. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. Aust Prescr. 2017 Oct;40(5):189.
8. Tucker CE, Lockwood AM, Nguyen NH. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. Clin Obes. 2014 Dec 1;4(6):287–95.
9. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. Curr Opin Infect Dis. 2013 Apr;27(2):165–73.
10. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. Curr Opin Infect Dis. 2012 Dec;25(6):634.
11. Knibbe CAJ, Brill MJE, van Rongen A, Diepstraten J, van der Graaf PH, Danhof M. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:149–67.
12. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1997 Jul;25(1):112–8.
13. Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, Amad KH, Duncan WC, Austin RC. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. Cardiovasc Res Cent Bull. 1962 1963 Winter;1:39–44.

14. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2007 Aug 1;27(8):1081–91.
15. Service de pharmacie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, FRA, F L, M A, C F, R F. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids
Dosage of antibiotics in overweight patients
. *Corresp En MHDN.* 2013;17(10):348–52.
16. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *The Lancet.* 2010 Jan 16;375(9710):248–51.
17. Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation.* 2006 Nov 1;15(6):427–32.
18. Zaybak A, Güneş ÜY, Tamsel S, Khorshid L, Eşer İ. Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *J Adv Nurs.* 2007 Jun 1;58(6):552–6.
19. Chan VO, Colville J, Persaud T, Buckley O, Hamilton S, Torreggiani WC. Intramuscular injections into the buttocks: Are they truly intramuscular? *Eur J Radiol.* 2006 Jun 1;58(3):480–4.
20. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Sep;39(3):215–31.
21. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71–87.
22. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy.* 2017 Sep 4;
23. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011 Mar;25(1):27–36.
24. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci.* 1999 Jan 1;88(1):1–7.
25. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012 May 1;51(5):277–304.
26. Hanrahan TP, Lipman J, Roberts JA. Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge. *Crit Care.* 2016 Aug 10;20:240.
27. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Jan;73(1):27–36.
28. Pai MP. Treatment of bacterial infections in obese adult patients: how to appropriately manage antimicrobial dosage. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Oct 1;24:12–7.
29. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med.* 2016 Nov 1;42(11):1797–800.

30. de Lastours V. Faut-il proposer une adaptation posologique lors d'une antibiothérapie ? *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2017 Jul 8 [cited 2017 Nov 14]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317305398>
31. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/hellebore.biusante.parisdescartes.fr/pubmed/15255794>
32. Hoo GSR, Liew YX, Kwa AL-H. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microbiol*. 2017 Jan 7;35(3):340.
33. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther*. 2016 Sep 1;38(9):1930–47.
34. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Maillart E, Beumier M, Surin R, et al. Broad-spectrum β -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes*. 2014 Jun;4(6):e119.
35. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes*. 2013 Mar;37(3):333.
36. Trivedi V, Bavishi C, Jean R. Impact of obesity on sepsis mortality: A systematic review. *J Crit Care*. 2015 Jun 1;30(3):518–24.
37. Falagas ME, Athanasoulia AP, Peppas G, Karageorgopoulos DE. Effect of body mass index on the outcome of infections: a systematic review. *Obes Rev*. 2009 May 1;10(3):280–9.
38. Huttunen R, Karpelin M, Syrjänen J. Obesity and nosocomial infections. *J Hosp Infect*. 2013 Sep 1;85(1):8–16.
39. Vachharajani V. Influence of obesity on sepsis. *Pathophysiology*. 2008 Aug 1;15(2):123–34.
40. Vachharajani V, Vital S. Obesity and Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2006 Sep 1;21(5):287–95.
41. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):298–306.
42. Kaspersen KA, Pedersen OB, Petersen MS, Hjalgrim H, Rostgaard K, Møller BK, et al. Obesity and risk of infection: results from the Danish Blood Donor Study. *Epidemiol Camb Mass*. 2015 Jul;26(4):580–9.
43. Kornum JB, Nørgaard M, Dethlefsen C, Due KM, Thomsen RW, Tjønneland A, et al. Obesity and risk of subsequent hospitalisation with pneumonia. *Eur Respir J*. 2010 Dec 1;36(6):1330–6.
44. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jul 1;6(7):438–46.
45. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. 2015 Dec 1;16(12):1017–29.

46. 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.
47. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Nov 20;77:3–11.
48. 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*. 2014 Jun;14(6):498–509.
49. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126.
50. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, Waele D, J J, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr 15;58(8):1072–83.
51. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care*. 2011;15(5):R206.
52. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, 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*. 2016 Oct 1;42(10):1535–45.
53. Réduction des antibiotiques en réanimation [Internet]. SRLF. [cited 2017 Sep 16]. Available from: <https://www.srlf.org/referentiels/infectiologie/reduction-des-antibiotiques-en-reanimation/>
54. Bercault N, Boulain T, Kuteifan K, Wolf M, Runge I, Fleury J-C. Obesity-related excess mortality rate in an adult intensive care unit: A risk-adjusted matched cohort study. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4):998–1003.
55. Hites M, Taccone FS. Optimization of antibiotic therapy in the obese, critically ill patient. *Réanimation*. 2015 May 1;24(3):278–94.
56. Roberts JA, Kumar AM, Lipman JM. Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):331–6.
57. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cited 2017 Sep 16]. Available from: <http://sfar.org/strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation-adulte-et-pediatrique/>
58. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, Backer DD, et al. Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):708.

59. 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.* 2016 Mar 1;71(3):696–702.
60. 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.* 2017 May;45(5):e470–8.
61. 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. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014 Jan 1;34(1):28–35.
62. 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.* 2014 Mar;54(3):324–30.
63. Chung EK, Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Shea KM, Kays MB. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese and nonobese patients. *J Clin Pharmacol.* 2015 Aug 1;55(8):899–908.
64. Legrand T, Chhun S, Rey E, Blanchet B, Zahar J-R, Lanternier F, et al. Simultaneous determination of three carbapenem antibiotics in plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B.* 2008 Nov 15;875(2):551–6.
65. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother.* 2015 Dec 1;70(12):3178–83.
66. Tängdén T, Martín VR, 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.* 2017 Jul 1;43(7):1021–32.

Annexes :

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

		Score				
Fonction		0	1	2	3	4
Respiration						
	PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa) ≥400 (53,3)		<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) avec ventilation assistée	<100 (13,3) avec ventilation assistée
Coagulation						
	Plaquettes, x10 ³ /mm ³ ≥150		<150	<100	<50	<20
Hépatique						
	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 PAM ≥ 70mmHg		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
Système nerveux central						
	Score de Glasgow 15		13-14	10-12	6-9	<6
Rénale						
	Créatinine, mg/dL (μmol/L) <1,2 (110) ou Diurèse, mL/j		1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
les doses de catécholamines sont exprimées en μg/kg/min pendant au moins 1 heure						

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 GRUNDEBEECK
Centre Hospitalier de Béthune : Dr Christophe VANSOINNEAU
Centre Hospitalier d'Arras : Dr Maxime GRANIER
Centre Hospitalier de Tourcoing : Dr Olivier LEROY
Centre Hospitalier de Maubeuge : Dr Fabien LAMBIOTTE
Centre Hospitalier de Valenciennes : Dr Fabien LAMBIOTTE
CHRU de Lille : Pr Saadallah SNEIR ; Dr Julien POISSY ; Dr Benjamin HENNART

Avis du Comité : FAVORABLE

Fait à Dijon, le 26 octobre 2017



Le Président
Dr Jean-Pierre QUENOT

**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

Rapporteur : Dr PANE

Promoteur : 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
- Synopsis de la recherche – version 1 du 15/09/2017
- Note d'information pour le patient – version 1 du 15/09/2017

.../...

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 : cppestf@chclchartre.fr
Vice-président : M. Yann LECOMTE – CISS BOURGOGNE – 21000 DIJON
Secrétaire : Dr Jean-Pierre PANE - 21540 BUSSY-LA-PESLE

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 : cppestf@chclchartre.fr
Vice-président : M. Yann LECOMTE – CISS BOURGOGNE – 21000 DIJON
Secrétaire : Dr Jean-Pierre PANE - 21540 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)
Infirmiers et infirmières. (Catégorie IV) : Mme RAT (Titulaire)
Personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions d'éthique (Catégorie V):
Mme POURREZ (Titulaire)
Travailleur social. (Catégorie VII) : Mme GONNEAUD (Titulaire)
Personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique (Catégorie VIII):
M. 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
Investigateur-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 pk/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 pk/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 pk/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
- ...

CPP EST 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

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 œuvre 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

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



Centre Hospitalier de Lens

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

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'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

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

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



Centre Hospitalier de Lens

Lettre d'information pour la personne de confiance
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

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 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

Annexe 7 : autorisation de soutenance



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>


Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE
 Service COURRIER
 Reçu le **19 AOUT 2018**

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ALEXANDRE PASSE INE : 09.01.02.99.29.J

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 28 | 09 | 2018 , à 14 h. 00 . Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : LU Prénom : Clara

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/08/18

Signature: 

Avis du Président de Jury

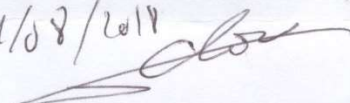
Nom : POU Prénom : François

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 21/08/2018

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2017/2018

Nom : ALEXANDRZAK

Prénom : Perrine

Titre du mémoire / thèse : Mise en place et premiers résultats d'une étude portant sur l'évaluation de l'efficacité de quatre bêta-lactamines large spectre chez le sujet obèse septique en réanimation par dosages sériques.

Mots-clés : antibiotiques ; bêta-lactamines ; obésité ; sepsis ; choc septique ; réanimation

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. Ce travail présente la démarche d'élaboration et de mise en place d'une étude prospective observationnelle s'intéressant à l'exposition à la pipéracilline-tazobactam, au céfépime, à la ceftazidime et au méropénème des sujets obèses en réanimation. Cette étude vise à réaliser un état des lieux de la conformité des concentrations de bêta-lactamines large spectre vis-à-vis des cibles fixées, selon leur méthode de prescription. Les premiers résultats semblent mettre en évidence un sous-dosage en antibiotiques, mais ne permettent pas de dégager de corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les descripteurs de poids. Ils ne suffisent donc pas à l'élaboration d'un outil d'adaptation de posologie dans la population considérée. Cette étude participera cependant à alimenter la littérature disponible à ce sujet et, à terme, pourrait permettre de proposer des solutions pratiques d'adaptation de posologies chez le sujet obèse septique.

Membres du jury :

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Clara LU, Pharmacien, Assistant Spécialiste, Centre Hospitalier de Lens

Président :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK, Infectiologue – Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Lens

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens