

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Inès RABAUD

Née le 24 janvier 1995 à ROUEN (76)

TITRE

Étude de la concentration plasmatique de la PIPERACILLINE selon deux modes d'administration prolongée chez le patient de réanimation

Présentée et soutenue publiquement le **17 octobre 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et Réanimation, médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur François BARBIER, Médecine Intensive et Réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Docteur François DARROUZAIN, Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, PH, CHRU – Tours

Directeur de thèse : **Docteur Isaure BRETEAU, Anesthésiologie et Réanimation, CCA, Faculté de médecine - Tours**

RÉSUMÉ

Introduction

La PIPERACILLINE est un antibiotique de choix utilisé chez le patient de réanimation dans le traitement du sepsis. Or, chez ces patients, de nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être à l'origine d'une exposition insuffisante à cette molécule. Bien que les recommandations indiquent la réalisation d'une administration prolongée des β -lactamines afin d'en optimiser l'exposition, il n'existe que peu de données concernant la durée de cette administration permettant d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques optimales. Nous avons cherché à comparer l'efficacité de deux modes d'administration prolongée pour atteindre les objectifs plasmatiques thérapeutiques.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant les patients de réanimation ayant reçu une antibiothérapie par PIPERACILLINE ou PIPERACILLINE-TAZOBACTAM pour lesquels au moins un dosage de concentration sérique de l'antibiotique a été réalisé. Sur la période d'inclusion, deux populations se distinguaient, les patients ayant reçu une administration étendue et les patients ayant reçu une administration continue de PIPERACILLINE. Les résultats des dosages de concentration sérique résiduelle réalisés à visée de monitoring thérapeutique ont été recueillis ainsi que l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques pouvant influencer la pharmacocinétique de la PIPERACILLINE pour tous les sujets via leur dossier médical.

Résultats

Cette étude a inclus 155 patients entre le 23 janvier 2020 et le 31 octobre 2021, 82 dans le groupe d'administration continue et 73 dans le groupe d'administration étendue. L'administration étendue apparaissait comme un facteur de risque significatif de sous-dosage plasmatique (OR = 7,53 (2,60 – 25,31) $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative de mortalité toute cause ou d'échec d'antibiothérapie entre les deux groupes. Certains facteurs protecteurs de sous-dosage, comme la cirrhose et l'hyperbilirubinémie, ont pu être identifiés.

Conclusion

L'administration étendue de la PIPERACILLINE était significativement associée à une augmentation du risque de sous-dosage plasmatique chez le patient de réanimation par rapport à l'administration continue. En l'absence de recommandation formelle concernant le mode d'administration « prolongée », il semble pertinent de confirmer ces résultats par une étude plus puissante. Par ailleurs, il semble exister des facteurs « protecteurs » de sous-dosage, comme la cirrhose ou l'hyperbilirubinémie, qu'il serait intéressant d'explorer de manière plus approfondie.

Mots clés : PIPERACILLINE – Administration continue – Pharmacocinétique

ABSTRACT

Introduction

PIPERACILLIN is the antibiotic of choice for the treatment of sepsis in intensive care patients. However, in these patients, numerous pharmacokinetic and pharmacodynamic changes may result in inadequate exposure to this molecule. Although recommendations suggest prolonged administration of β -lactam to optimise exposure, there is little data on the duration of administration to achieve optimal therapeutic serum concentrations. We sought to compare the effectiveness of two modes of prolonged administration in achieving therapeutic plasma targets.

Material and methods

This was a retrospective observational study including intensive care patients who received antibiotic therapy with PIPERACILLIN or PIPERACILLIN-TAZOBACTAM and for whom at least one serum antibiotic concentration test was performed. During the inclusion period, two populations were distinguished, patients who received extended administration and patients who received continuous administration of PIPERACILLIN. The results of the residual serum concentration determinations carried out for therapeutic monitoring purposes were collected as well as all clinical and biological parameters that could influence the pharmacokinetics of PIPERACILLIN for all subjects via their medical records.

Results

This study included 155 patients between 23 January 2020 and 31 October 2021, 82 in the continuous administration group and 73 in the extended administration group. Extended administration appeared to be a significant risk factor for plasma underdosing (OR = 7.53 (2.60 - 25.31) $p < 0.001$). There was no significant difference in all-cause mortality or antibiotic failure between the two groups. Some protective factors for underdosing, such as cirrhosis and hyperbilirubinemia, could be identified.

Conclusion

Extended administration of PIPERACILLIN was significantly associated with an increased risk of plasma underdosing in the intensive care patient compared to continuous administration. In the absence of a formal recommendation regarding the "prolonged" mode of administration, it seems appropriate to confirm these results with a more powerful study. In addition, there appear to be "protective" factors for underdosing, such as cirrhosis or hyperbilirubinemia, which would be interesting to explore further.

Key words : PIPERACILLIN – Continuous infusion – Pharmacokinetic

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-EPIdemiology collaboration

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

EER(C) : Épuration Extra-Rénale (Continue)

EUCAST : EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GPR : Guide de Prescriptions et Rein

HDI : HémoDialyse Intermittente

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

IMC : Indice de Masse Corporelle

IVSE : Intra-veineux à la seringue électrique

MARS : Molecular Adsorbents Recirculating System

PD : pharmacodynamique

PK : pharmacocinétique

PTZ : PIPERACILLINE – TAZOBACTAM

RFE : Recommandations Formalisées d'Experts

SARM : Staphylococcus Aureus Meticilline-Resistant

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TDM : Therapeutic Drug Monitoring (monitorage thérapeutique des médicaments)

TP : temps de prothrombine

VD : Volume de Distribution

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l’Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC’H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l’Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---------------------------------------|---|
| ANDRES Christian..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| ANGOULVANT Denis | Cardiologie |
| APETOH Lionel | Immunologie |
| AUPART Michel..... | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BABUTY Dominique | Cardiologie |
| BAKHOS David | Oto-rhino-laryngologie |
| BALLON Nicolas | Psychiatrie ; addictologie |
| BARBIER François..... | Médecine intensive et réanimation |
| BARILLOT Isabelle | Cancérologie ; radiothérapie |
| BARON Christophe | Immunologie |
| BEJAN-ANGOULVANT Théodora | Pharmacologie clinique |
| BERHOUEZ Julien | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BERNARD Anne | Cardiologie |
| BERNARD Louis | Maladies infectieuses et maladies tropicales |
| BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle | Biologie cellulaire |
| BLASCO Hélène..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique | Physiologie |
| BOURGUIGNON Thierry | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BRILHAULT Jean..... | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BRUNEREAU Laurent | Radiologie et imagerie médicale |
| BRUYERE Franck..... | Urologie |
| BUCHLER Matthias..... | Néphrologie |
| CALAIS Gilles..... | Cancérologie, radiothérapie |
| CAMUS Vincent..... | Psychiatrie d'adultes |
| CORCIA Philippe..... | Neurologie |
| COTTIER Jean-Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| DEQUIN Pierre-François..... | Thérapeutique |
| DESMIDT Thomas..... | Psychiatrie |
| DESOUBEAUX Guillaume..... | Parasitologie et mycologie |
| DESTRIEUX Christophe | Anatomie |
| DI GUISTO Caroline | Gynécologie obstétrique |
| DIOT Patrice..... | Pneumologie |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague | Anatomie & cytologie pathologiques |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri..... | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition |
| EL HAGE Wissam..... | Psychiatrie adultes |
| EHRMANN Stephan | Médecine intensive – réanimation |
| FAUCHIER Laurent | Cardiologie |
| FAVARD Luc..... | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| FOUGERE Bertrand | Gériatrie |
| FRANCOIS Patrick..... | Neurochirurgie |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle | Anatomie & cytologie pathologiques |
| GATAULT Philippe..... | Néphrologie |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine..... | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| GOUPILLE Philippe | Rhumatologie |
| GUERIF Fabrice..... | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| GUILLOIN Antoine..... | Médecine intensive – réanimation |
| GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie..... | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| GUYETANT Serge | Anatomie et cytologie pathologiques |
| GYAN Emmanuel..... | Hématologie, transfusion |
| HALIMI Jean-Michel..... | Thérapeutique |
| HANKARD Régis..... | Pédiatrie |
| HERAULT Olivier | Hématologie, transfusion |
| HERBRETEAU Denis | Radiologie et imagerie médicale |
| HOURIOUX Christophe..... | Biologie cellulaire |
| IVANES Fabrice | Physiologie |
| LABARTHE François | Pédiatrie |
| LAFFON Marc | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert..... | Chirurgie infantile |
| LARIBI Saïd..... | Médecine d'urgence |
| LARTIGUE Marie-Frédérique | Bactériologie-virologie |
| LAURE Boris..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| LECOMTE Thierry..... | Gastroentérologie, hépatologie |
| LEGRAS Antoine..... | Chirurgie thoracique |
| LESCANNE Emmanuel..... | Oto-rhino-laryngologie |
| LINASSIER Claude | Cancérologie, radiothérapie |

| | |
|-------------------------------|--|
| MACHET Laurent | Dermato-vénéréologie |
| MAILLOT François | Médecine interne |
| MARCHAND-ADAM Sylvain | Pneumologie |
| MARRET Henri | Gynécologie-obstétrique |
| MARJANI Annabel | Dermatologie-vénéréologie |
| MEREGHETTI Laurent | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| MITANCHEZ Delphine | Pédiatrie |
| MORINIERE Sylvain..... | Oto-rhino-laryngologie |
| MOUSSATA Driffa | Gastro-entérologie |
| MULLEMAN Denis..... | Rhumatologie |
| ODENT Thierry..... | Chirurgie infantile |
| OUAISSI Mehdi | Chirurgie digestive |
| OULDAMER Lobna..... | Gynécologie-obstétrique |
| PAINTAUD Gilles | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PATAT Frédéric | Biophysique et médecine nucléaire |
| PERROTIN Franck | Gynécologie-obstétrique |
| PISELLA Pierre-Jean..... | Ophthalmologie |
| PLANTIER Laurent..... | Physiologie |
| REMERAND Francis | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence |
| ROINGEARD Philippe..... | Biologie cellulaire |
| RUSCH Emmanuel..... | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| SAINT-MARTIN Pauline..... | Médecine légale et droit de la santé |
| SALAME Ephrem..... | Chirurgie digestive |
| SAMIMI Mahtab | Dermatologie-vénéréologie |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria | Biophysique et médecine nucléaire |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre | Pédiatrie |
| TOUTAIN Annick..... | Génétique |
| VAILLANT Loïc..... | Dermato-vénéréologie |
| VELUT Stéphane..... | Anatomie |
| VOURC'H Patrick..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| WATIER Hervé | Immunologie |
| ZEMMOURA Ilyess | Neurochirurgie |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|-----------------------------------|---|
| AUDEMARD-VERGER Alexandra | Médecine interne |
| BARBIER Louise..... | Chirurgie digestive |
| BINET Aurélien | Chirurgie infantile |
| BISSON Arnaud | Cardiologie (CHRO) |
| BRUNAUT Paul | Psychiatrie d'adultes, addictologie |
| CAILLE Agnès | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
| CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo | Rhumatologie (au 01/10/2021) |
| CLEMENTY Nicolas | Cardiologie |
| DENIS Frédéric..... | Odontologie |
| DOMELIER Anne-Sophie | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| DUFOUR Diane | Biophysique et médecine nucléaire |
| ELKRIEF Laure..... | Hépatologie – gastroentérologie |
| FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| GOUILLEUX Valérie..... | Immunologie |
| HOARAU Cyrille | Immunologie |

| | |
|-------------------------------------|--|
| LE GUELLEC Chantal..... | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| LEFORT Bruno..... | Pédiatrie |
| LEMAIGNEN Adrien..... | Maladies infectieuses |
| MACHET Marie-Christine..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MOREL Baptiste..... | Radiologie pédiatrique |
| PARE Arnaud..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| PIVER Éric..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| ROUMY Jérôme..... | Biophysique et médecine nucléaire |
| SAUTENET Bénédicte..... | Thérapeutique |
| STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| STEFIC Karl..... | Bactériologie |
| TERNANT David..... | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VAYNE Caroline..... | Hématologie, transfusion |
| VUILLAUME-WINTER Marie-Laure..... | Génétique |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------------|---|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences |
| NICOLOU Antonine..... | Philosophie – histoire des sciences et des techniques |
| PATIENT Romuald..... | Biologie cellulaire |
| RENOUX-JACQUET Cécile..... | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| AUMARECHAL Alain..... | Médecine Générale |
| BARBEAU Ludivine..... | Médecine Générale |
| CHAMANT Christelle..... | Médecine Générale |
| ETTORI-AJASSE Isabelle..... | Médecine Générale |
| PAUTRAT Maxime..... | Médecine Générale |
| RUIZ Christophe..... | Médecine Générale |
| SAMKO Boris..... | Médecine Générale |

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

| | |
|------------------------------|--|
| BECKER Jérôme..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| BOUAKAZ Ayache..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| BRIARD Benoit..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| CHALON Sylvie..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| DE ROCQUIGNY Hugues..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 |
| ESCOFFRE Jean-Michel..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| GILOT Philippe..... | Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282 |
| GOUILLEUX Fabrice..... | Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001 |
| GOMOT Marie..... | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| GUEGUINO Maxime..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069 |
| HEUZE-VOURCH Nathalie..... | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| KORKMAZ Brice..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| LATINUS Marianne..... | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| LAUMONNIER Frédéric..... | Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253 |
| LE MERREUR Julie..... | Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253 |
| MAMMANO Fabrizio..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 |
| MEUNIER Jean-Christophe..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 |
| PAGET Christophe..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| RAOUL William..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069 |
| SI TAHAR Mustapha..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| SUREAU Camille..... | Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259 |
| WARDAK Claire..... | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| DELORE Claire..... | Orthophoniste |
| GOUIN Jean-Marie..... | Praticien Hospitalier |

Pour l'Ecole d'Orthoptie

| | |
|------------------------|-------------|
| BOULNOIS Sandrine..... | Orthoptiste |
|------------------------|-------------|

Pour l'Ethique Médicale

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| BIRMELE Béatrice..... | Praticien Hospitalier |
|-----------------------|-----------------------|

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Francis Remérand, pour me faire l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci pour vos enseignements tout au long de ces cinq années d'internat.

A Monsieur le Professeur François Barbier pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour ta bienveillance, ta confiance et les précieux conseils que tu m'as apportés et qui m'ont permis de passer plus facilement le cap de l'autonomisation.

A Monsieur le Docteur François Darrouzain, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci de m'avoir ouvert les portes du laboratoire de pharmacologie pour m'y faire découvrir votre discipline.

A Madame le Docteur Isaure Breteau, pour me faire l'honneur de diriger et juger cette thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet de pharmacologie qui m'a poussé dans mes retranchements, et de m'avoir accompagnée durant ce travail. Merci pour tes GIF à mourir de rire entre l'écriture de deux paragraphes de cette thèse. Merci pour ton accueil à Tours en tant que référente des internes, merci pour ta bonne humeur en tant que « presque chef » malgré la crise COVID, merci pour ta patience, ta bienveillance et ton infinie gentillesse. Merci d'avoir été présente à la moindre question de mes premières « gardes de grande », pour tout ce que tu m'as déjà appris et ce que tu m'apprendras encore.

A tous les médecins des services d'anesthésie et de réanimation du CH de Chartres présents lors de ma première année d'internat. Merci pour votre accueil et votre accompagnement dans la découverte de cette discipline si particulière. Merci en particulier à Adel Ben Salah pour m'avoir accompagnée sur mes premiers gestes et m'avoir raconté son histoire si touchante, à Patrick Sinda pour la découverte du monde de l'anesthésie et du bloc opératoire, à Jérôme Landru pour le baptême en avion et les précieux conseils au décours de blagues bienvenues, à Nidhal Chebbi pour les premières poses de péridurales.

A l'équipe paramédicale du service de réanimation de Chartres pour votre accueil et votre bienveillance. De cette première pose de « KT » folklorique aux douches vitaminées dans les baquets, en passant par les appels de kaliémie, les courses dans les étages avec le chariot d'urgence et les dîners au milieu du service, vous m'avez montré comment fonctionne le travail d'équipe. Plus important, vous m'avez montré comment humaniser un patient sédaté dépendant des machines, comment parler aux familles, comment pleurer pour extérioriser. Merci.

Aux IADE de Chartres, pour mes premières intubations réussies après avoir visé quelques œsophages, pour mes premières perfusions posées accroupie dans le couloir, pour avoir démystifié les courbes de respirateur, et pour tout le reste. Merci de m'avoir permis de découvrir si facilement le monde mystérieux de l'anesthésie.

A l'ensemble des médecins avec lesquels j'ai pu travailler aux blocs de Trousseau, Bretonneau et Clocheville. Vous lister tous serait long, dire ce que vous m'avez appris le serait encore plus. Merci pour l'ensemble de votre expérience transmise à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit, pour vos conseils et votre accompagnement au long de ces années d'internat.

A l'ensemble des IADE de Trousseau, Bretonneau et Clocheville. Vos conseils pratiques comme théoriques m'ont poussée à devenir plus rigoureuse et attentive, sans jamais me sentir jugée.

A l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation chirurgicale pour ce semestre si particulier. D'un premier « VD » ayant failli me faire renoncer à cette spécialité jusqu'à la fin de la première vague COVID, 7 mois plus tard, chacun à votre manière m'avez montré ce qui me plait tant dans ce métier.

Merci à Anne-Charlotte, Mathilde et Martine. L'ampleur de vos compétences m'impressionne et me pousse encore aujourd'hui à me dépasser.

Merci à Isaure, à nouveau, et Thibault, pour votre patience et vos enseignements pas à pas. Entre viennoiseries et bons points Star Wars, vous m'avez accompagnée avec votre bonne humeur jusqu'à mes premières décisions en autonomie.

A l'équipe de l'USCC, Mathias et Ado, pour votre gentillesse et vos conseils de vie. Même si je ne sais toujours pas jouer au baby-foot, je ressors des mois passés avec vous chargée de nouvelles expériences professionnelles mais aussi d'envie de voyage au Japon...

A l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation médicale du CHRO. A Linda, Françoise et Julie, les meilleures secrétaires qu'il m'ait été donné de rencontrer, rendant presque facile l'écriture des CRH et agréable la réalisation des « trajectoires ».

A tous les IDE et AS, pour votre accueil chaleureux dans un contexte de vagues COVID successives. Malgré la charge de travail, votre bonne humeur sans faille a donné à ce stage une saveur particulière. Merci pour votre confiance, les apéro patio, les jus pressés et les parties de carte.

A François, à nouveau, mais aussi à Mai-Anh et Maxime, le binôme de choc. Merci pour mes premières poses d'ECMO jusqu'à ma première canule solo qui prend le mauvais chemin (j'ai encore la radio...), pour les challenges des simulations, pour mes premières entrées en autonomie, mais aussi pour les soirées Mario-Kart et Esquisse. Au-delà de ça, merci pour votre humanité et votre confiance sans faille qui, tout en continuant à m'apprendre, me donnaient l'impression d'être votre collègue plus que votre interne.

A l'équipe de l'URTC, pour votre bonne humeur constante et vos conseils si précieux. A Claire, pour m'avoir appris à défendre mon point de vue et à me faire entendre. A Zahida et Julien, pour votre attention toute particulière lors de mes remises en question, pour vos explications patientes, pour le réconfort régulier des bonbons et les pauses terrasse. A Romain, pour la (re)découverte de la bibliographie pile au bon moment. A Brice, pour la dédramatisation et les cantiques du matin. A Benjamin, pour les burgers du vendredi et les kilos qui vont avec, mais aussi pour tes critiques constructives et pour m'avoir fait suffisamment confiance pour me donner mes premières « gardes de grande ». Merci également à tous les IDE et AS pour ce stage qui a marqué le passage vers l'autonomie. Travailler avec vous tous sera un véritable plaisir.

A l'ensemble de mes co-internes. La promo : Germain, Valentin x2, Gaïane, Victor, Élise, Rédouane, Florentine, Walid, Caroline, Alexandra. Mais aussi tous les autres, des plus vieux aux plus jeunes, merci pour le compagnonnage qui s'est développé durant ces années pour affronter les galères et profiter des meilleurs moments.

A Corinne, notre « maman universitaire ». Merci pour ton sourire à toute épreuve malgré l'organisation parfois chaotique des grands enfants que nous sommes.

A la team de la MIR d'Orléans : Alice, William, Charlène, Mathieu, Chems, Clément, Jonathan et Fanny. Merci pour la meilleure ambiance de semestre que j'aie pu avoir. Les soirées jeux-vidéo, le kouign-amann, les pauses café dans le patio, les expressions alsaciennes et les soirées déjantées jusqu'au bout de la nuit me manquent, même si elles m'ont laissée sans voix.

Aux copains de Tours : à Élodie, mon soi-disant sosie, pour ta bonne humeur contagieuse et ton accent qui fait rêver de soleil ; à Chems, pour ce pep's incroyable et nos séances piscine « Club Med » ; à Marin, pour les descentes de ski sur « la kiffance » et les leçons de vie à Catan ; mais aussi à Camille, Alex, Élise, et tous les autres. Merci de m'avoir incitée à sortir de ma vie légèrement casanière jusqu'à ne quasiment plus voir l'intérieur de mon appartement. Votre gentillesse, votre entrain et votre bonne humeur ont fini de me faire adopter Tours, en espérant que vous y resterez également quelques années avec moi.

Un remerciement tout particulier à Solenne et Jérémy, « mon coup de cœur ». Merci pour les soirées jeux, les dîners chez Pia, les plages de sable noir. Sans vous, traverser ces derniers mois aurait été impossible. Le soutien et les encouragements infaillibles que vous m'avez apportés sont indescriptibles, et le mot « merci » n'englobe pas un dixième de ce que je vous dois.

A Coraline et Benjamin, récemment renommés « Les Amanites ». Depuis le WEI de P2 déguisés en aubergine, nous avons partagé les années de fac en riant, en pleurant, en jouant et en dansant. Merci pour votre fidélité à toute épreuve, votre joie contagieuse, vos conseils de vie (pas toujours suivis). Merci pour la bouffée d'air frais que représentent nos week-end de retrouvailles réguliers, chargés de visites, de danse, d'alcool et bien sûr de Skull King. Merci d'être présents avant même d'avoir à demander, d'écouter sans juger, d'apaiser sans parler.

A La Team : Amélie, Clothilde, Fabien et Aurélien. On en a fait du chemin depuis les couloirs de Corneille. Vous êtes les premiers à m'avoir acceptée telle que je suis et à avoir été là, depuis plus de 10 ans, quoiqu'il arrive et malgré la distance. Ne pas vous voir autant que je le voudrais est l'un de mes plus gros regrets, et aucun discours ne suffira à vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté et m'apporterez encore.

A Colette, ma marraine, et Guy, pour leur tendresse infinie depuis mon plus jeune âge. Merci d'avoir veillé, de près comme de loin, sur chacun de mes pas, depuis les premiers de nourrisson aux premiers de « bébé docteur ».

A mes frères et sœur, Anne-Charlotte, Edouard et Théophile, pour ces vingt-sept dernières années à vos côtés, trop denses pour être décrites. D'abord chamailleurs puis sources d'inspiration, vous m'avez inconsciemment poussée à aller plus loin, à me dépasser pour (littéralement) vous rattraper. Seule OVNI médecin parmi vous, avec mes études à rallonge dont vous n'arriviez pas à compter les années et mes changements de stage incompréhensibles me faisant déménager tous les quatre matins, vous avez malgré tout répondu présents à chaque étape importante, à l'écoute, rassurants. Les mots ne suffisant pas, je vais faire simple : merci d'être vous et d'être là.

A mes parents, Laurence et Jean-Michel, pour votre amour et votre accompagnement quotidiens. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, les conseils que vous m'avez prodigués, les différents chemins que vous m'avez faits découvrir. Merci de m'avoir portée, supportée et poussée à donner le meilleur de moi-même pour atteindre mes objectifs. Merci également pour la transmission de cet incroyable métier-passion. Petite, les récits de vos sorties SMUR sonnaient à mes oreilles comme les scènes d'action des plus grands films. Plus grande, j'ai eu la chance d'observer vos relations avec vos patients tout en faisant mes devoirs sur les chaises de vos salles d'attente. Je me suis lancée dans ces études forte de ces souvenirs partagés, en vous racontant mes amphi où vos anciens camarades étaient devenus mes professeurs. Merci d'avoir été présents tout au long de ces années pour les joies, les pleurs, les doutes, les sautes d'humeur, les débats, les conseils pratiques et les remises en question. Merci de m'avoir montré le chemin de ce métier, mais surtout de cette spécialité que je n'aurais pas soupçonné d'exister sans vos « passe en réanimation chirurgicale, tu verras ça te plaira » et vos « si j'avais passé le concours pour une spécialité, ça aurait été anesthésiste-réanimateur ». Vous aviez raison. Aujourd'hui je suis fière de suivre vos pas, jamais imposés mais toujours guidés. Je vous aime.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| RÉSUMÉ | 2 |
| ABSTRACT | 3 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 4 |
| REMERCIEMENTS | 10 |
| TABLE DES MATIÈRES | 14 |
| INTRODUCTION | 15 |
| RAPPELS PHYSIOLOGIQUES | 17 |
| 1- DEFINITION DE LA PHARMACOCINETIQUE..... | 17 |
| 2- PROPRIETES DE LA PIPERACILLINE | 18 |
| 2-1 Mécanisme d'action | 18 |
| 2-2 Pharmacocinétique..... | 19 |
| 2-3 Pharmacodynamie..... | 19 |
| 3- MODIFICATIONS PK/PD CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION(13) | 20 |
| MATÉRIEL ET MÉTHODES | 22 |
| 1- POPULATION | 22 |
| 1-1 Critères d'inclusion | 22 |
| 1-2 Critères de non-inclusion | 22 |
| 1-3 Critères d'exclusion..... | 22 |
| 2- METHODE D'ADMINISTRATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE | 23 |
| 3- REALISATION DES DOSAGES SANGUINS | 24 |
| 3-1 Protocole de prélèvement..... | 24 |
| 3-2 Méthode de mesure de la concentration plasmatique résiduelle de PIPERACILLINE. 24 | |
| 4- NORMES UTILISEES POUR L'ETUDE | 25 |
| 5- DONNEES RECUEILLIES..... | 25 |
| 6- CRITERES DE JUGEMENT..... | 26 |
| 6-1 Critère de jugement principal..... | 26 |
| 6-2 Critères de jugement secondaires..... | 26 |
| 7- ANALYSES STATISTIQUES | 27 |
| RÉSULTATS | 28 |
| 1- POPULATION ETUDIEE | 28 |
| 1-1 Caractéristiques démographiques..... | 28 |
| 1-2 Caractéristiques liées à l'antibiothérapie | 30 |
| 2- ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL | 33 |
| 3- ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES | 37 |
| 3-1 Mortalité et échec de l'antibiothérapie | 37 |
| 3-2 Identification d'autres facteurs de risque de sous-dosage | 38 |
| DISCUSSION | 39 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 45 |
| RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 46 |
| ANNEXES | 49 |

INTRODUCTION

Le sepsis est défini comme une défaillance d'organe engageant le pronostic vital causée par une dysfonction de la réponse de l'hôte à l'infection(1). Il est responsable de nombreuses hospitalisations et majore le risque de mortalité intra-hospitalière lorsqu'il s'associe à d'autres comorbidités(2,3).

La prise en charge du sepsis repose sur l'administration rapide d'une antibiothérapie probabiliste visant les principaux germes responsables selon le site de l'infection suspectée(4). Cette antibiothérapie probabiliste doit ensuite être adaptée selon le pathogène retrouvé à la culture des prélèvements bactériologiques, sa sensibilité aux différents antibiotiques disponibles et l'écologie locale hospitalière. En réanimation, cette antibiothérapie probabiliste repose le plus souvent sur l'utilisation de molécules de la famille des β -lactamines, et notamment sur l'association PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (PTZ).

L'efficacité thérapeutique de cette antibiothérapie est dépendante de nombreux facteurs comme la sensibilité du germe à l'antibiotique mais aussi la présence d'un inoculum bactérien important (abcès) ou la diffusion de l'antibiotique dans le tissu cible. De plus, il existe chez le patient de réanimation de nombreux facteurs pouvant altérer les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des antibiotiques administrés dans le traitement du sepsis. Ces modifications peuvent être responsables d'une exposition insuffisante ne permettant pas de tuer ou de limiter la croissance des germes visés, entraînant alors une surmortalité. De ce fait, l'utilisation des posologies étudiées sur volontaires sains est inadaptée aux patients de réanimation bien qu'étant souvent les seules décrites.

Durant les dernières années, de nombreuses études se sont attachées à explorer les façons d'améliorer l'exposition aux β -lactamines chez les patients de réanimation, afin de limiter les échecs de traitement. En 2010, Roberts(5) met en évidence que 50% des patients de réanimation sont sous-dosés en β -lactamines à la première mesure. De plus, parmi ceux prélevés une seconde fois 2 à 5 jours après la première mesure, seuls 50% ont atteint les cibles sériques thérapeutiques malgré une adaptation de la posologie. Cette étude a permis de mettre en évidence l'utilité du « *therapeutic drug monitoring* » (TDM).

Par ailleurs, en 2001, Pédeboscq(6) met en évidence que l'administration continue de PIPERACILLINE-TAZOBACTAM permet de maintenir une concentration sérique de la molécule supérieure à la CMI du pathogène visé, contrairement à l'administration discontinuée. Par la suite, plusieurs autres études confirment que l'administration prolongée des β -lactamines permet d'optimiser leur concentration sérique(7,8).

Cependant, dans l'ensemble des études étudiant la supériorité de l'administration prolongée des β -lactamines, les modalités d'administration prolongée ne sont pas identiques. Certaines utilisent une administration continue sur 24 heures alors que d'autres utilisent une administration dite « étendue » sur plusieurs heures, la plupart du temps sur 4 heures. Or, comme évoqué plus haut, il a été montré qu'une administration continue permet l'obtention de concentrations sériques en β -lactamines d'autant plus efficaces. Cette administration continue ne fait cependant pas l'unanimité puisqu'elle comporte une problématique de stabilité de l'antibiotique dans la seringue, exposant le patient à un risque de se voir administrer une dose inférieure de molécule thérapeutique active que ce qui est initialement prescrit(9). Il semble donc légitime de s'interroger si l'administration dite « étendue » est en effet un facteur de risque de sous-dosage en β -lactamines par rapport à une administration continue chez le patient de réanimation.

En réanimation au CHU de Tours, chez les patients traités par PIPERACILLINE seule ou par l'association PIPERACILLINE-TAZOBACTAM, l'administration est réalisée sur un mode étendu depuis la parution des RFE de la SFAR(10) faisant suite aux études précédemment évoquées. Au cours de l'année 2020, les pratiques d'administration ont changé, passant d'une administration discontinuée « étendue » à une administration continue. En parallèle, le dosage sanguin de la PIPERACILLINE en routine s'est développé dans le service pour le monitoring et l'adaptation de l'antibiothérapie.

L'objectif de cette étude était d'utiliser le changement de pratique d'administration de la PIPERACILLINE seule ou en association réalisé dans notre service pour évaluer si l'administration étendue par rapport à continue est un facteur de risque de sous-dosage sanguin.

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

1- Définition de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir d'une molécule administrée dans l'organisme. Ainsi, le devenir d'un médicament dans l'organisme suit 3 grandes étapes : l'absorption, la distribution et l'élimination (comprenant la métabolisation et l'excrétion).

L'absorption est la phase de passage du médicament du secteur où il est administré vers le compartiment sanguin. Elle est dépendante des propriétés physico-chimiques, de la forme galénique et de la voie d'administration du médicament. Ainsi, hormis la voie intra-veineuse permettant une injection directe dans le compartiment sanguin, l'absorption nécessite le passage de plusieurs membranes et parfois l'association à des cofacteurs. L'ensemble de ces paramètres permet de définir la biodisponibilité d'un médicament selon la voie d'administration utilisée.

La distribution est la phase de répartition du médicament dans les différents compartiments de l'organisme. Elle dépend de nombreux paramètres liés à la molécule : son poids moléculaire, ses propriétés hydrophiles ou lipophiles, sa capacité à se lier aux protéines, ses propriétés acido-basiques. Elle dépend également de la perméabilité des membranes cellulaires et de la richesse de perfusion des tissus.

L'ensemble de ces paramètres permet de définir un volume de distribution (VD). Il s'agit d'un volume théorique correspondant à l'ensemble des compartiments dans lesquels peut diffuser la molécule. Il renseigne sur la capacité de distribution d'un organisme pour une molécule.

En pratique, plus le volume de distribution est petit, plus la molécule reste dans le compartiment intra-vasculaire. Inversement, plus le volume de distribution est grand, plus la molécule diffuse dans les compartiments tissulaires environnant.

La métabolisation est la phase de transformation du médicament en métabolite, le plus souvent inactif, en vue de son élimination. Elle peut suivre un ou plusieurs processus (oxydation, conjugaison, hydratation...). Les enzymes intervenant lors de ces processus sont localisées dans différents tissus de l'organisme, mais sont majoritairement situées dans le foie, lieu de prédilection du métabolisme des médicaments.

L'excrétion est la phase d'évacuation de la molécule, modifiée ou non, par l'organisme. Les deux principales voies d'excrétion des médicaments sont l'excrétion rénale et l'excrétion biliaire. L'excrétion rénale permet majoritairement l'excrétion de molécules sous forme libre filtrées par le glomérule ou excrétées par les tubules. L'excrétion biliaire permet l'excrétion de molécules liées aux protéines ou de poids moléculaires ne pouvant traverser les barrières de filtration glomérulaire.

L'étude de ces phases pour chaque molécule permet ainsi de définir sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), c'est-à-dire la durée au bout de laquelle la moitié de la molécule étudiée est éliminée de l'organisme. Une molécule est considérée éliminée de l'organisme après cinq demi-vies.

Par ailleurs, la concentration sanguine d'une molécule est dépendante de l'ensemble de ces phases qui, bien que décrites séparément, ont une action simultanée. Ainsi, le moindre facteur modifiant le déroulement de l'une de ces phases peut impacter la concentration sanguine ou la diffusion tissulaire de la molécule étudiée.

2- Propriétés de la PIPERACILLINE

2-1 *Mécanisme d'action*

La PIPERACILLINE est une molécule antibiotique de la famille des β -lactamines, du groupe des uréidopénicillines. Elle exerce une activité bactéricide par l'inhibition de la synthèse du septum et de la paroi cellulaire des agents bactériens, provoquant ainsi une lyse bactérienne. Elle possède un spectre d'activité anti-bactérienne large, comprenant les principales bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et Gram négatif responsables des principales infections communautaires ou acquises. Elle est naturellement inactive sur *Legionella spp*, *Stenotrophomonas Maltophilia* et *Staphylococcus aureus Meticilline-Résistant (SARM)*.

Comme la plupart des β -lactamines, la PIPERACILLINE devient inactive sur de nombreuses bactéries lorsque celles-ci expriment des mécanismes de résistance naturels ou acquis via des plasmides. Le principal mécanisme de résistance est la production d'une β -lactamase, enzyme produite à l'extérieur de la cellule, qui dégrade la PIPERACILLINE avant que celle-ci ne puisse agir.

Le TAZOBACTAM est un inhibiteur de β -lactamase fréquemment associé à la PIPERACILLINE. Son rôle est de récupérer l'activité bactéricide de la PIPERACILLINE sur des bactéries qui l'auraient théoriquement inhibées en son absence. Il permet donc d'élargir le spectre d'activité anti-bactérienne de la PIPERACILLINE à toutes les bactéries porteuses d'une pénicillinase de bas niveau constitutive ou acquise.

2-2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la PIPERACILLINE et de l'association PTZ est bien connue(11) chez le volontaire sain. Si l'on reprend les différentes phases exposées ci-dessus :

- La voie d'administration étant intra-veineuse, il n'y a pas de processus d'absorption. La biodisponibilité sanguine est donc de 1 quel que soit la méthode d'administration (intra-veineuse lente, intra-veineuse directe, perfusion continue...).
- La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 à 30% pour la PIPERACILLINE comme pour le TAZOBACTAM, ce qui représente 70 à 80% de forme libre. Associé à son caractère hydrophile, il en résulte une capacité importante de diffusion de la PIPERACILLINE aux différents tissus de l'organisme et un faible impact théorique des variations de protidémie et d'albuminémie sur les concentrations sanguines actives.
- La PIPERACILLINE et le TAZOBACTAM sont métabolisés par le foie, respectivement en métabolites faiblement actif et inactif.
- La PIPERACILLINE est éliminée à 68% sous forme inchangée par le rein, le reste étant métabolisé et éliminé par voie biliaire. Le TAZOBACTAM est éliminé à 80% sous forme inchangée par le rein, le reste étant métabolisé et éliminé par le foie. La demi-vie plasmatique de l'association PIPERACILLINE-TAZOBACTAM est d'environ une heure.

2-3 Pharmacodynamie

La PIPERACILLINE est un antibiotique temps-dépendant, c'est-à-dire que son action bactéricide est d'autant plus efficace que le temps pendant lequel la concentration sérique de la molécule est supérieure à une concentration seuil est élevé.

Cette concentration seuil est la concentration minimale inhibitrice (CMI), c'est-à-dire la concentration minimale nécessaire d'antibiotique empêchant la croissance bactérienne. La CMI est définie *in vitro* pour chaque antibiotique et pour chaque micro-organisme.

Pour qu'un antibiotique temps-dépendant, comme la PIPERACILLINE, soit le plus efficace possible, il est donc nécessaire que sa concentration sérique soit supérieure à la CMI le plus longtemps possible, idéalement pendant 100% du temps d'exposition(12,13).

3- Modifications PK/PD chez le patient de réanimation

Le patient de réanimation présente, de façon quasi constante, un état d'inflammation systémique lié à une agression aigue. Ce syndrome de réaction inflammatoire systémique (SRIS) peut s'accompagner d'une ou plusieurs défaillances d'organe et complique parfois un terrain comorbide préexistant. L'ensemble des modifications physiopathologiques(14) liées au SRIS sont susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques. Ces modifications, individuellement ou dans leurs interactions, influencent la concentration de l'antibiotique à son site effet et augmentent le risque d'échec de traitement ou de sélection de mutants résistants.

Les différentes modifications évoquées sont :

- La présence d'un 3^e secteur, d'origine multifactorielle. L'état d'inflammation systémique est responsable d'une altération de la barrière hémato-tissulaire, entraînant une fuite capillaire vers le secteur interstitiel. A ce phénomène s'ajoute souvent une rétention hydro-sodée qui majore le 3^e secteur. Ces phénomènes entraînent une augmentation du VD des médicaments hydrosolubles, dont les β -lactamines, avec un risque de concentrations sériques infra-thérapeutiques.
- L'hypoprotidémie et l'hypoalbuminémie. Certaines β -lactamines étant des molécules fortement liées aux protéines, ces conditions majorent leur fraction libre, donc leur fraction active. Ces modifications peuvent donc être à l'origine de concentrations sériques supra-thérapeutiques.
- L'augmentation du débit cardiaque, inhérent à l'état d'inflammation systémique.
- L'insuffisance rénale aigue. Le plus souvent liée à l'état de choc initial, elle modifie le VD des antibiotiques par la surcharge hydro-sodée qu'elle entraîne. Par ailleurs, les β -lactamines ayant une élimination principalement rénale, l'insuffisance rénale entraîne un retard à leur élimination. L'accumulation qui en découle peut prolonger les effets ou entraîner des concentrations sériques supra-thérapeutiques, à l'origine de toxicité.

- L'hyperfiltration rénale. Elle est définie par un DFG > 130 mL/min. Elle se rencontre principalement chez les sujets jeunes, polytraumatisés, brûlés, ou atteints d'hémopathie maligne ou de pancréatite aiguë. Elle est responsable d'une clairance augmentée des médicaments hydrophiles comme les β -lactamines, entraînant ainsi des concentrations sériques infra-thérapeutiques.
- La défaillance hépatique. La clairance des molécules à élimination hépatique est dépendante du débit sanguin régional hépatique. Ainsi, une hypoperfusion hépatique est responsable d'une diminution de clairance de ces molécules et de leur accumulation sanguine.

L'ensemble de ces modifications explique la nécessité d'identifier les paramètres permettant d'améliorer la biodisponibilité des antibiotiques chez le patient de réanimation, afin d'optimiser les chances de succès thérapeutique.

La PIPERACILLINE-TAZOBACTAM étant un antibiotique de choix et fréquemment utilisé chez les patients de réanimation au CHRU de Tours, cette étude a pour but d'essayer d'identifier certains de ces paramètres responsables de variations et d'établir si la modalité d'administration étendue fait partie de ces paramètres.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant les patients ayant reçu une antibiothérapie par PIPERACILLINE ou PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (PTZ) pour laquelle au moins un dosage de résiduelle sanguine de l'antibiotique a été réalisé.

1- Population

L'ensemble des patients hospitalisés dans les unités de réanimation chirurgicale ou réanimation neuro-traumatologique du CHRU de Tours entre le 23 janvier 2020 et le 30 octobre 2021 étaient éligibles pour cette étude.

1-1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient :

- Age > 18 ans ;
- Antibiothérapie en cours par PIPERACILLINE ou PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ;
- Prélèvement d'au moins un dosage de résiduelle plasmatique de l'antibiotique pendant le séjour en réanimation.

Un patient pouvait être inclus à plusieurs reprises si plusieurs dosages avaient été réalisés pour des périodes d'antibiothérapie différentes.

1-2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion pour cette étude étaient :

- Allergie à la PIPERACILLINE et/ou au TAZOBACTAM ;
- Grossesse ;
- Admission pour brûlure grave (autre étude en cours dans le service spécifiquement sur le patient brûlé).

1-3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion pour cette étude étaient :

- Dosage réalisé à distance de la fin de l'antibiothérapie ;

- Pour un même patient, si un deuxième dosage a été réalisé lors du même épisode d'antibiothérapie pour contrôle d'adaptation de posologie, celui-ci était exclu ;
- Dosage de résiduelle réalisé à moins de 2 heures du début de l'administration chez les patients du groupe administration étendue.

2- Méthode d'administration de l'antibiothérapie

La posologie journalière de PIPERACILLINE était classiquement de 16 g/24h, administrée à raison de 4 fois 4 grammes par jour.

Conformément à la RFE de la SFAR 2018(10), l'antibiothérapie était administrée en intraveineux à la seringue électrique (IVSE) après l'injection d'un bolus de 4 g sur 30 minutes. En raison d'une évolution des pratiques des médecins anesthésiste-réanimateurs au cours de la période étudiée, 2 populations se distinguaient :

- Les patients ayant reçu les interdoses de 4 g en IVSE sur 4 heures, réalisant une interruption d'administration de 2 heures entre chaque interdose d'antibiothérapie. Ce groupe sera identifié comme « *administration étendue* » (AE).
- Les patients ayant reçu les interdoses de 4 g en IVSE sur 6 heures, ne réalisant pas d'interruption d'administration de l'antibiothérapie. Ce groupe sera identifié comme « *administration continue* » (AC).

En cas d'insuffisance rénale, dialysée ou non, la posologie journalière était adaptée à la fonction rénale selon les recommandations du Guide de Prescriptions et Rein (GPR)(15). Par ailleurs, les patients recevant moins de 16 g/24h (par exemple 12 g/24h répartis en 3 fois 4 g par jour) bénéficiaient du même schéma d'administration que les autres patients. Cela n'avait donc pas d'influence sur la répartition en 2 populations « étendue » et « continue ».

L'antibiothérapie était administrée de manière indifférenciée sur voie veineuse périphérique, cathéter de longue durée type PICC-Line® et Midd-Line® ou cathéter veineux central en fonction de ce dont était équipé le patient.

3- Réalisation des dosages sanguins

3-1 Protocole de prélèvement

Le moment de la réalisation du dosage sanguin de l'antibiotique était conditionné par le mode d'administration.

Concernant le groupe de patients d'administration étendue, le prélèvement était celui d'une résiduelle et avait lieu juste avant de démarrer l'interdose suivante, soit après une période de 2 heures sans administration d'antibiotique.

Concernant le groupe de patients d'administration continue, le prélèvement pouvait avoir lieu à n'importe quel moment au cours de l'administration après au moins 3 demi-vies estimées du médicament (en pratique au moins 4 heures). Pour des raisons organisationnelles, le dosage était le plus souvent réalisé à 8 heures le matin.

Ces prélèvements étaient réalisés de manière indifférenciée par ponction veineuse périphérique ou à l'aide d'un cathéter artériel si le patient en était équipé à visée de monitoring hémodynamique. Les prélèvements étaient réalisés sur tubes héparinés puis réfrigérés avant d'être envoyés au laboratoire de pharmacologie dans un contenant isotherme maintenant une température à 4°C.

3-2 Méthode de mesure de la concentration plasmatique résiduelle de PIPERACILLINE

Après réception au laboratoire, la première étape consistait à assurer la conservation des prélèvements. Ceux-ci étaient centrifugés à 2000 G et à 4°C afin d'obtenir un surnageant de plasma. Celui-ci était ensuite divisé en 3 échantillons, l'un pour être techniqué afin d'obtenir le dosage d'antibiotique, l'autre pour être conservé à 4°C pour une durée de 7 jours en cas de nécessité de réitérer la mesure, le dernier pour être congelé à -80°C à visée de conservation (protocole interne du service de Pharmacologie-Toxicologie).

L'échantillon utilisé pour réaliser le dosage était ensuite préparé par l'équipe du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHRU de Tours. A la fin de cette préparation, la fraction totale de PIPERACILLINE était mesurée par une technique combinée de chromatographie haute performance en phase liquide (HPLC).

En l'absence de technique commerciale standardisée pour la réalisation de ce dosage, le laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie de Tours a développé localement une technique de dosage. L'harmonisation de cette technique avec les autres laboratoires français est assurée par des essais d'aptitude organisés par des organismes externes à intervalle régulier.

4- Normes utilisées pour l'étude

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de la PIPERACILLINE +/- TAZOBACTAM n'était disponible que très rarement pour les patients analysés. Ainsi, en l'absence de CMI pour cibler les concentrations plasmatiques à atteindre, les normes de concentration plasmatique de la PIPERACILLINE retenues pour la cible d'une antibiothérapie efficace dans notre étude étaient celles fixées par les recommandations de la SFAR (voir annexe 2), soit 80 à 160 mg/L en concentration plasmatique totale, ce qui correspondait à notre méthode de mesure.

5- Données recueillies

Les données cliniques et biologiques étaient recueillies à partir du dossier médical des patients inclus, regroupant l'observation médicale du séjour en réanimation, le compte-rendu d'hospitalisation, les résultats des prélèvements biologiques et bactériologiques, les pancartes de soin comprenant les constantes et les prescriptions journalières.

Parmi l'ensemble de ces données ont été extraites ou calculées pour chaque patient :

- Les données démographiques : âge, sexe, poids, taille, IMC, surface corporelle ;
- Les données cliniques : motif d'hospitalisation en réanimation, présence d'une circulation extra-corporelle (épuration extra-rénale, Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, Molecular Adsorbents Recirculating System), diurèse journalière le jour du dosage, insuffisance hépatique avec ou sans cirrhose sous-jacente, recours à la ventilation mécanique au moment du dosage, recours aux amines au moment du dosage, chirurgie dans les 24h précédant le dosage, mortalité à J28 et hospitalière ;
- Les données relatives à l'épisode infectieux : score SOFA à l'initiation de l'antibiothérapie (voir annexe 1), type d'infection traitée, antibiothérapie probabiliste ou documentée, échec de l'antibiothérapie, mortalité liée à l'épisode infectieux traité ;
- Les données pharmacologiques : posologie journalière de PIPERACILLINE, méthode d'administration de l'antibiothérapie, nombre de doses reçues depuis le début de

l'antibiothérapie, CMI de la PIPERACILLINE-TAZOBACTAM pour le germe, timing adéquat ou non du dosage en cas de résiduelle plasmatique ;

- Les données biologiques : concentration plasmatique totale de l'antibiotique, albuminémie, protidémie, marqueurs de la fonction hépatique (temps de prothrombine (TP), facteur V, bilirubinémie totale), marqueurs de la fonction rénale (créatininémie plasmatique, créatininurie, DFG selon la formule CKD-EPI), pH sanguin, lactatémie, germe identifié s'il existe.

6- Critères de jugement

6-1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude était l'identification ou non du mode d'administration étendue comme un facteur de risque indépendant de sous-dosage en PIPERACILLINE.

6-2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires de cette étude étaient la mortalité à J28, la mortalité hospitalière et le taux d'échec de l'antibiothérapie.

L'échec de l'antibiothérapie était défini par le critère composite suivant :

- le décès du patient en relation avec l'infection pour laquelle il recevait l'antibiothérapie ;
- la nécessité de changer l'antibiothérapie bien que le germe ait été sensible à la PIPERACILLINE ou à l'association PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ;
- la persistance d'une bactériologie positive au même germe sans changement de profil de résistance à la fin de la période d'antibiothérapie adaptée.

Le dernier critère de jugement secondaire était l'identification d'autres facteurs de risque de sous-dosage parmi l'ensemble des paramètres clinico-biologiques recueillis pour chaque patient.

7- Analyses statistiques

Afin de déterminer les facteurs de risque de sous-dosage, dont le type d'administration, une première analyse univariée a été réalisée. Les variables qualitatives ont été analysées en utilisant un test exact de Fisher et les variables quantitatives en utilisant un test de Wilcoxon. Ensuite, une imputation des données manquantes sur les données positives lors de l'analyse univariée a été réalisée, de type imputation par chaîne d'équation. Il n'existait pas de donnée manquante concernant le critère de jugement principal.

Puis les données positives en analyse univariée ont été analysées suivant une analyse multivariée. Enfin, la méthode de l'escalier sur le score d'Akaike a été utilisée afin de vérifier que les facteurs sortant positifs étaient bien ceux retrouvés dans le meilleur modèle.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (R software).

RÉSULTATS

1- Population étudiée

1-1 *Caractéristiques démographiques*

Sur la période du 23 janvier 2020 au 31 octobre 2021, 291 dosages sanguins de PIPERACILLINE avaient été réalisés correspondant à 177 patients avaient reçu une antibiothérapie par PIPERACILLINE ou association PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (PTZ) pour un épisode de sepsis indépendant. 22 patients ont été exclus pour des dosages réalisés en dehors des zones considérées pour l'étude, ainsi 155 patients/dosages ont été inclus au total (Figure 1).

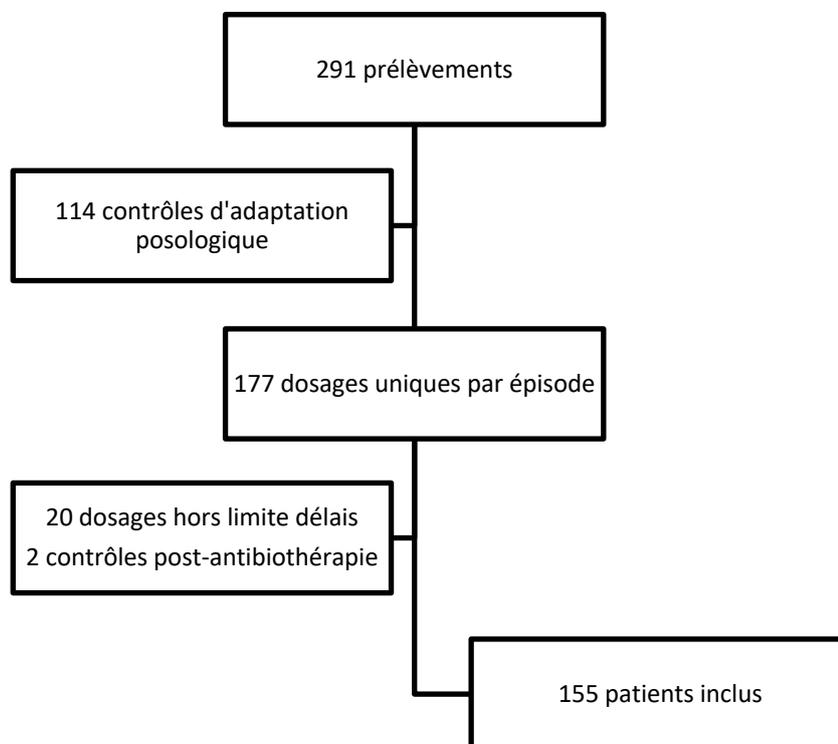


Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus

La majorité des patients était de sexe masculin (76,13%) avec un âge médian de 61 ans. Les motifs d'hospitalisation en réanimation les plus fréquents étaient la détresse respiratoire aiguë (29,68%), le choc septique (20%) et le suivi post-opératoire programmé (10,97%).

Au début de l'antibiothérapie, les patients inclus étaient atteints d'une gravité clinique importante avec un score SOFA moyen de 7,54. 103 (66,4%) patients présentaient une défaillance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, 56 (36%) nécessitaient un support vasopresseur par amines et 37 (23,5%) présentaient une défaillance rénale

nécessitant le recours à une épuration extra-rénale. 24 (15,5%) patients présentaient un terrain cirrhotique, dont 21 compliqués d'une insuffisance hépatique. Enfin, 39 patients ont été victime de mortalité intra-hospitalière dont 34 à J28 du dosage.

Les populations des groupes AC et AE étaient comparables sauf pour le score SOFA qui était significativement plus élevé dans le groupe AE. On note également une clairance mesurée plus élevée dans le groupe AC sans pour autant que cette différence soit significative.

Les caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1 et détaillées dans le tableau A-1 (annexe).

Tableau 1 : caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée par groupe d'administration (AC = administration continue, AE = administration étendue)

| Caractéristique | AC (N = 82) | AE (N = 73) | Total (N=155) | <i>p value</i> |
|---|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Données cliniques | | | | |
| Sexe ^a | | | | 0,353 |
| Masculin | 65 (79,27%) | 53 (72,60%) | 118 (76,13%) | |
| Féminin | 17 (20,73%) | 20 (27,40%) | 37 (23,87%) | |
| Âge (années) ^b | 63 (20,75) | 60 (14,00) | 61 (17,50) | 0,400 |
| Taille (m) ^c | 1,71 (0,08) | 1,70 (0,09) | 1,70 (0,09) | 0,841 |
| Poids (kg) | 81,18 (24,37) | 81,97 (22,24) | 81,55 (23,32) | 0,680 |
| IMC (kg/m ²) | 28,09 (10,37) | 28,28 (7,50) | 28,18 (9,11) | 0,689 |
| Surface corporelle (m ²) ^b | 1,94 (0,31) | 1,97 (0,39) | 1,95 (0,33) | 0,528 |
| Motif hospitalisation | | | | |
| Arrêt cardio-respiratoire | 0 (0%) | 1 (1,37%) | 1 (0,65%) | |
| Choc cardiogénique | 1 (1,22%) | 2 (2,74%) | 3 (1,94%) | |
| Choc hémorragique | 5 (6,10%) | 6 (8,22%) | 11 (7,10%) | |
| Choc septique | 18 (21,95%) | 13 (17,81%) | 31 (20%) | |
| Coma | 2 (2,44%) | 0 (0%) | 2 (1,29%) | |
| Décompensation de cirrhose | 0 (0%) | 3 (4,11%) | 3 (1,94%) | |
| Détresse respiratoire | 24 (29,27%) | 22 (30,14%) | 46 (29,68%) | |
| Embolie pulmonaire | 1 (1,22%) | 0 (0%) | 1 (0,65%) | |
| Fistule aorto-oesophagienne | 1 (1,22%) | 0 (0%) | 1 (0,65%) | |
| Hyperkaliémie | 0 (0%) | 1 (1,37%) | 1 (0,65%) | |
| Insuffisance hépatique aiguë | 2 (2,44%) | 1 (1,37%) | 3 (1,94%) | |
| Insuffisance rénale aiguë | 1 (1,22%) | 2 (2,74%) | 3 (1,94%) | |
| Ischémie aiguë de membre | 0 (0%) | 1 (1,37%) | 1 (0,65%) | |
| Pancréatite aiguë | 1 (1,22%) | 2 (2,74%) | 3 (1,94%) | |
| Perforation digestive | 2 (2,44%) | 0 (0%) | 2 (1,29%) | |
| Sepsis | 0 (0%) | 2 (2,74%) | 2 (1,29%) | |
| Suivi post-opératoire | 9 (10,98%) | 8 (10,96%) | 17 (10,97%) | |
| Syndrome abdominal | 3 (3,66%) | 2 (2,74%) | 5 (3,23%) | |
| Transplantation hépatique | 6 (7,32%) | 2 (2,74%) | 8 (5,16%) | |
| Traumatisme | 6 (7,32%) | 5 (6,85%) | 11 (7,10%) | |

| | | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
| SOFA score | 6,87 (4,14) | 8,30 (4,20) | 7,54 (4,22) | 0,047* |
| Chirurgie dans les 24h précédant le prélèvement | 17 (20,73%) | 22 (30,13%) | 39 (25,16%) | 0,384 |
| Ventilation mécanique | 52 (63,41%) | 51 (69,86%) | 103 (66,45%) | 0,672 |
| Amines | 26 (31,71%) | 30 (41,10%) | 56 (36,13%) | 0,405 |
| Mortalité à J28 | 19 (25,68%) | 15 (21,43%) | 34 (23,61%) | 0,812 |
| Mortalité hospitalière | 21 (25,61%) | 18 (24,66%) | 39 (25,16%) | 0,853 |
| Données biologiques | | | | |
| pH sanguin | 7,42 (0,06) | 7,40 (0,08) | 7,41 (0,07) | 0,271 |
| Lactatémie (mmol/L) | 1,52 (1,59) | 1,94 (2,22) | 1,72 (1,93) | 0,223 |
| Fonction hépatique | | | | |
| TP (%) | 71,88 (15,15) | 66,91 (19,17) | 69,56 (17,27) | 0,151 |
| Facteur V (%) | 112,17(51,83) | 109,15 (52,70) | 110,54(52,02) | 0,828 |
| Bilirubinémie ^b (µmol/L) | 11,00 (14,00) | 12,00 (38,00) | 12,00 (25,75) | 0,479 |
| Albuminémie ^b (g/L) | 25 (6,00) | 25 (6,00) | 25 (6,00) | 0,597 |
| Protidémie (g/L) | 54,88 (9,28) | 55,19 (9,26) | 55,03 (9,24) | 0,685 |
| Insuffisance hépatique | 7 (8,54%) | 14 (19,18%) | 21 (13,55%) | 0,094 |
| Cirrhose | 8 (9,76%) | 16 (21,91%) | 24 (15,48%) | 0,070 |
| Fonction rénale | | | | |
| Créatininémie (µmol/L) | 111,44(83,77) | 136,05(110,53) | 123,03(97,75) | 0,440 |
| Créatininurie (mmol/L) | 6,54 (3,16) | 5,89 (2,96) | 6,27 (3,08) | 0,249 |
| DFG (CKD-EPI) ^b (mL/min) | 68,50 (57,25) | 68,00 (66,00) | 68,00 (60,50) | 0,397 |
| Clairance mesurée (mL/min) | 97,10 (62,25) | 76,40 (67,50) | 88,36 (64,97) | 0,074 |
| Diurèse journalière (mL) | 1614,37 (1176,96) | 1368,29 (1087,67) | 1498,47 (1138,81) | 0,206 |
| Circuit extra-corporel | 17 (20,73%) | 21 (28,38%) | 37 (23,56%) | 0,508 |
| EERC | 13 (15,85%) | 14 (19,18%) | 27 (17,42%) | |
| HDI | 3 (3,66%) | 7 (9,59%) | 10 (6,45%) | |
| MARS | 0 (0%) | 1 (1,37%) | 1 (0,65%) | |
| ECMO | 2 (2,44%) | 1 (1,37%) | 3 (1,93%) | |
| <p>a : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patient et (%).</p> <p>b : les variables continues non normales sont exprimées en médiane et (intervalle inter-quartile)</p> <p>c : les variables continues normales sont exprimées en moyenne et (écart-type)</p> <p>IMC : Indice de Masse Corporelle – SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment – DFG : Débit de Filtration Glomérulaire –EERC : Épuration extra-rénale continue – HDI : HémoDialyse Intermittente – MARS : Molecular Adsorbents Recirculating System – ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation</p> | | | | |

1-2 Caractéristiques liées à l'antibiothérapie

Sur les 155 patients inclus, 82 patients avaient reçu la PIPERACILLINE ou PTZ par administration continue et 73 par administration étendue. Le dosage plasmatique moyen était de 108,20 mg/L pour le groupe AC et 99,66 mg/L pour le groupe AE (figure 2). 33 patients présentaient un sous-dosage dans le groupe AC contre 39 dans le groupe AE.

La majorité des patients recevait une posologie journalière de PIPERACILLINE de 16 g par jour et le nombre moyen de prises avant dosage était de 8,84 (soit environ 48 heures

d'antibiothérapie avant le dosage). La dernière dose de PIPERACILLINE avant prélèvement était de 4 g pour la totalité des patients hormis deux, l'un ayant reçu 8 g et l'autre 3 g. Les principales portes d'entrée infectieuses étaient les infections pulmonaires (46,45%) et les infections intra-abdominales (33,55%). L'antibiothérapie par PIPERACILLINE ou PTZ était initiée en probabiliste dans la majorité des cas (92%). Le germe en cause n'a pas pu être identifié chez 44 patients, et la culture bactérienne était monobactérienne chez la majorité. Le germe identifié était sensible à la PIPERACILLINE dans 79% des cas.

Les caractéristiques liées à l'antibiothérapie sont résumées dans le tableau 2 et détaillées dans le tableau A-1 (annexe).

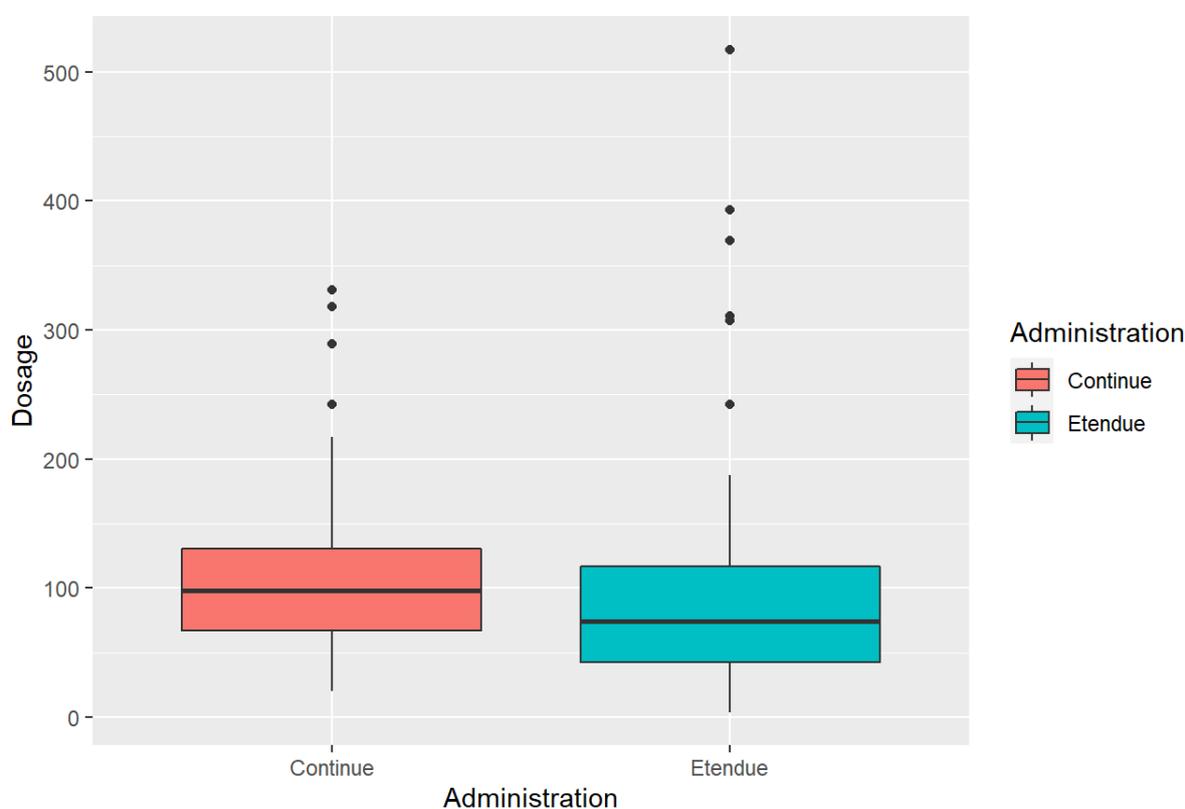


Figure 2 : dosage plasmatique de la PIPERACILLINE en fonction du groupe d'administration

Tableau 2 : caractéristiques de l'antibiothérapie de la population étudiée par groupe d'administration

| | AC (N = 82) | AE (N = 73) | Total (N=155) | <i>p value</i> |
|--|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Modalités d'antibiothérapie | | | | |
| Concentration plasmatique de PIPERACILLINE ^a (mg/L) | 108,20 (59,65) | 99,66 (91,73) | 104,18 (76,31) | |
| Interprétation du dosage ^b | | | | 0,252 |
| Sous-dosage | 33 (40,24%) | 39 (54,17%) | 72 (46,45%) | |
| Surdosage | 12 (14,63%) | 9 (12,33%) | 21 (13,55%) | |

| | | | | |
|---|-------------|-------------|--------------|---------|
| Timing adéquat prélèvement | | | | |
| Oui | 82 (100%) | 67 (91,78%) | 149 (96,13%) | |
| Non (2h après la dose) | - | 3 (4,11%) | 3 (1,93%) | |
| Non (3h après la dose) | - | 1 (1,37%) | 1 (0,65%) | |
| Non (4h après la dose) | - | 2 (2,74%) | 2 (1,29%) | |
| Posologie journalière (g/24h) | | | | 0,021 |
| < 12 | 4 (4,88%) | 12 (16,44%) | 16 (10,32%) | |
| 12 | 21 (25,61%) | 10 (13,70%) | 31 (20%) | |
| 16 | 56 (68,29%) | 50 (68,49%) | 106 (68,39%) | |
| > 16 | 1 (1,22%) | 1 (1,37%) | 2 (1,29%) | |
| Nombre de prises depuis le début du traitement | 8,87 (6,22) | 8,81 (5,84) | 8,84 (6,02) | 0,951 |
| Caractéristiques microbiologiques | | | | |
| Indications | | | | |
| Probabiliste courte adaptée | 6 (7,32%) | 6 (8,22%) | 12 (7,74%) | |
| Probabiliste courte arrêtée | 5 (6,10%) | 1 (1,37%) | 6 (3,87%) | |
| Probabiliste courte rétrocedée | 17 (20,73%) | 16 (21,92%) | 33 (21,29%) | |
| Probabiliste poursuivie | 21 (25,61%) | 18 (24,66%) | 39 (25,16%) | |
| Probabiliste prolongée | 25 (30,49%) | 28 (38,36%) | 53 (34,19%) | |
| Secondairement adaptée à la bactériologie | 8 (9,76%) | 4 (5,48%) | 12 (7,74%) | |
| Porte d'entrée | | | | |
| Abdomen | 25 (30,49%) | 27 (36,99%) | 52 (33,55%) | |
| Abdomen et poumon | 1 (1,22%) | 1 (1,37%) | 2 (1,29%) | |
| Bile | 1 (1,22%) | 2 (2,74%) | 3 (1,93%) | |
| Inconnue | 1 (1,22%) | 3 (4,11%) | 4 (2,58%) | |
| Médiastin | 1 (1,22%) | 2 (2,74%) | 3 (1,93%) | |
| ORL | 0 (0%) | 1 (1,37%) | 1 (0,65%) | |
| Os/Parties molles | 5 (6,10%) | 3 (4,11%) | 8 (5,16%) | |
| Peau | 1 (1,22%) | 0 (0%) | 1 (0,65%) | |
| Poumon/plèvre | 40 (48,78%) | 32 (43,83%) | 72 (46,45%) | |
| Sang | 6 (7,33%) | 2 (2,74%) | 8 (5,16%) | |
| Urines | 1 (1,22%) | 0 (0%) | 1 (0,65%) | |
| Culture | | | | |
| Monobactérienne | 34 (41,46%) | 37 (50,68%) | 71 (45,81%) | |
| Pluribactérienne | 26 (31,71%) | 14 (19,18%) | 40 (25,81%) | |
| Négative | 22 (26,83%) | 22 (30,14%) | 44 (28,39%) | |
| Sensibilité à la PIPERACILLINE | | | | |
| Oui | 49 (59,75%) | 38 (52,05%) | 87 (56,13%) | |
| Incomplète | 2 (2,44%) | 0 (0%) | 2 (1,29%) | |
| Non | 7 (8,54%) | 8 (10,96%) | 15 (9,68%) | |
| Inconnue | 24 (29,27%) | 27 (36,99%) | 51 (32,90%) | |
| Échec de l'antibiothérapie | 24 (29,27%) | 18 (24,66%) | 42 (27,10%) | 0,589 |
| Décès lié à l'infection ciblée | 5 (6,1%) | 5 (6,85%) | 10 (6,45%) | > 0,999 |
| a : les variables continues normales sont exprimées en moyenne et (écart-type) | | | | |
| b : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patient et (%) | | | | |

2- Analyse du critère de jugement principal

Sur les 155 patients inclus, 72 (46,45%) présentaient un sous-dosage en PIPERACILLINE, 33 dans le groupe administration continue et 39 dans le groupe administration étendue. En analyse univariée, l'administration étendue semblait associée sans significativité au risque de sous-dosage (OR = 1,7, IC 95% [0,9 – 3,24], p = 0,109) (tableau 3). Cette tendance a été confirmée en analyse multivariée où l'administration étendue apparaît comme un facteur de risque significatif de sous dosage plasmatique en PIPERACILLINE (OR = 7,53, IC 95% [2,60 – 25,31], p < 0,001) (Tableau 4, figure 3).

Tableau 3 : caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant un sous-dosage ou non

| Variable | Non sous-dosés (N = 83) | Sous-dosés (N = 72) | p value |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------------|---------|
| Données cliniques | | | |
| Sexe ^a | | | > 0,999 |
| Féminin | 20 (24,10%) | 17 (23,61%) | |
| Masculin | 63 (75,90%) | 55 (76,39%) | |
| Âge (années) ^b | 63,08 (11,69) | 58,90 (13,28) | 0,047 |
| Poids (kg) | 79,84 (19,51) | 83,52 (27,06) | 0,582 |
| Taille (m) | 1,71 (0,09) | 1,70 (0,09) | 0,597 |
| IMC (kg/m ²) | 27,37 (6,17) | 29,10 (11,59) | 0,420 |
| Surface corporelle (m ²) | 1,97 (0,27) | 2,00 (0,30) | 0,800 |
| Motif d'hospitalisation | | | 0,021 |
| Arrêt cardio-respiratoire | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| Choc cardiogénique | 1 (33,33%) | 2 (66,67%) | |
| Choc hémorragique | 10 (90,91%) | 1 (9,09%) | |
| Choc septique | 22 (70,97%) | 9 (29,03%) | |
| Coma | 1 (50%) | 1 (50%) | |
| Décompensation de cirrhose | 2 (66,67%) | 1 (33,33%) | |
| Détresse respiratoire | 21 (45,65%) | 25 (54,35%) | |
| Embolie pulmonaire | 1 (100%) | 0 (0%) | |
| Fistule aorto-oesophagienne | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| Hyperkaliémie | 1 (100%) | 0 (0%) | |
| Insuffisance hépatique aiguë | 3 (100%) | 0 (0%) | |
| Insuffisance rénale aiguë | 1 (33,33%) | 2 (66,67%) | |
| Ischémie aiguë de membre | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| Pancréatite aiguë | 2 (66,67%) | 1 (33,33%) | |
| Perforation digestive | 1 (50%) | 1 (50%) | |
| Sepsis | 1 (50%) | 1 (50%) | |
| Suivi post-opératoire | 7 (41,18%) | 10 (58,82%) | |
| Syndrome abdominal | 2 (40%) | 3 (60%) | |
| Transplantation hépatique | 5 (62,50%) | 3 (37,50%) | |
| Traumatisme | 2 (18,18%) | 9 (81,82%) | |

| | | | |
|--|-------------------|------------------|---------|
| SOFA | 8,98 (4,23) | 5,89 (3,57) | < 0,001 |
| Chirurgie dans les 24h avant dosage | 23 (58,97%) | 16 (41,03%) | 0,463 |
| Ventilation mécanique | 61 (59,22%) | 42 (40,78%) | 0,061 |
| Amines | 41 (73,21%) | 15 (26,79%) | < 0,001 |
| Insuffisance hépatique | 16 (76,19%) | 5 (23,81%) | 0,033 |
| Cirrhose | 18 (75,00%) | 6 (25,00%) | 0,026 |
| Diurèse journalière (mL) | 1224,92 (1184,86) | 1813,82(1001,63) | < 0,001 |
| Circuit extra-corporel | | | < 0,001 |
| EERC | 22 (88,00%) | 3 (12,00%) | |
| HDI | 8 (80%) | 2 (20%) | |
| MARS | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| ECMO | 0 (0%) | 2 (100%) | |
| Mortalité J28 | 28 (82,35%) | 6 (17,65%) | < 0,001 |
| Mortalité hospitalière | 32 (82,05%) | 7 (17,95%) | < 0,001 |
| Mortalité liée à l'infection | 7 (70%) | 3 (30%) | 0,344 |
| Données pharmacologiques | | | |
| Dosage (mg/L) | 149.53 (78.27) | 51.90 (19.53) | < 0,001 |
| Mode d'administration | | | 0,109 |
| Continue | 49 (59,76%) | 33 (40,24%) | |
| Étendue | 34 (46,58%) | 39 (53,42%) | |
| Nombre de prises depuis le début du traitement | 8,80 (6,19) | 8,89 (5,88) | 0,731 |
| Posologie journalière (g/24h) | | | 0,124 |
| < 12 | 10 (62,50%) | 6 (37,50%) | |
| 12 | 21 (67,74%) | 10 (32,26%) | |
| 16 | 52 (49,06%) | 54 (50,94%) | |
| > 16 | 0 (0%) | 2 (100%) | |
| Porte d'entrée septique | | | 0,037 |
| Abdomen | 35 (67,31%) | 17 (32,69%) | |
| Abdomen et poumon | 2 (100%) | 0 (0%) | |
| Bile | 2 (66,67%) | 1 (33,33%) | |
| Inconnue | 2 (50%) | 2 (50%) | |
| Médiastin | 0 (0%) | 3 (100%) | |
| ORL | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| Os/parties molles | 4 (50%) | 4 (50%) | |
| Peau | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| Poumon/plèvre | 32 (44,44%) | 40 (55,56%) | |
| Sang | 6 (75,00%) | 2 (25,00%) | |
| Urines | 0 (0%) | 1 (100%) | |
| Indication | | | |
| Probabiliste courte adaptée | | | 0,855 |
| Probabiliste courte arrêtée | 6 (50%) | 6 (50%) | |
| Probabiliste courte rétrocedée | 3 (50%) | 3 (50%) | |
| Probabiliste poursuivie car adaptée | 18 (54,55%) | 15 (45,45%) | |
| Probabiliste prolongée | 24 (61,54%) | 15 (38,46%) | |
| Secondairement adaptée à la bactériologie | 27 (50,94%) | 26 (49,06%) | |
| Culture | | | > 0,999 |

| | | | |
|---|-----------------|----------------|---------|
| Mono-bactérienne | 38 (53,52%) | 33 (46,48%) | |
| Pluribactérienne | 21 (52,50%) | 19 (47,50%) | |
| Sensibilité à la PIPERACILLINE | | | 0,632 |
| Incomplète | 2 (100%) | 0 (0%) | |
| Non | 8 (53,33%) | 7 (46,67%) | |
| Oui | 48 (55,17%) | 39 (44,83%) | |
| Échec d'antibiothérapie | 24 (57,14%) | 18 (42,86%) | 0,717 |
| Données biologiques | | | |
| Albuminémie (g/L) | 24,78 (5,09) | 25,72 (3,61) | 0,074 |
| Protidémie (g/L) | 52,12 (9,60) | 58,38 (7,59) | < 0,001 |
| TP (%) | 65,78 (18,56) | 74,00 (14,52) | 0,002 |
| Facteur V (%) | 104,38 (52,56) | 121,68 (49,93) | 0,113 |
| Bilirubinémie (µmol/L) | 64,87 (101,22) | 17,54 (33,47) | < 0,001 |
| Créatininémie (µmol/L) | 156,29 (107,04) | 84,69 (68,62) | < 0,001 |
| Créatininurie (mmol/L) | 5,39 (2,66) | 7,03 (3,24) | 0,016 |
| Clairance rénale mesurée (mL/min) | 47,64 (36,60) | 123,99 (63,61) | < 0,001 |
| DFG (CKD-EPI) (mL/min) | 52,93 (27,70) | 91,36 (31,75) | < 0,001 |
| pH sanguin | 7,40 (0,08) | 7,42 (0,05) | 0,032 |
| Lactate (mmol/L) | 2,03 (2,07) | 1,36 (1,69) | < 0,001 |
| a : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patient et (%) | | | |
| b : les variables continues normales sont exprimées en moyenne et (écart-type) | | | |

Sous_dosage: OR (95% CI, p-value)

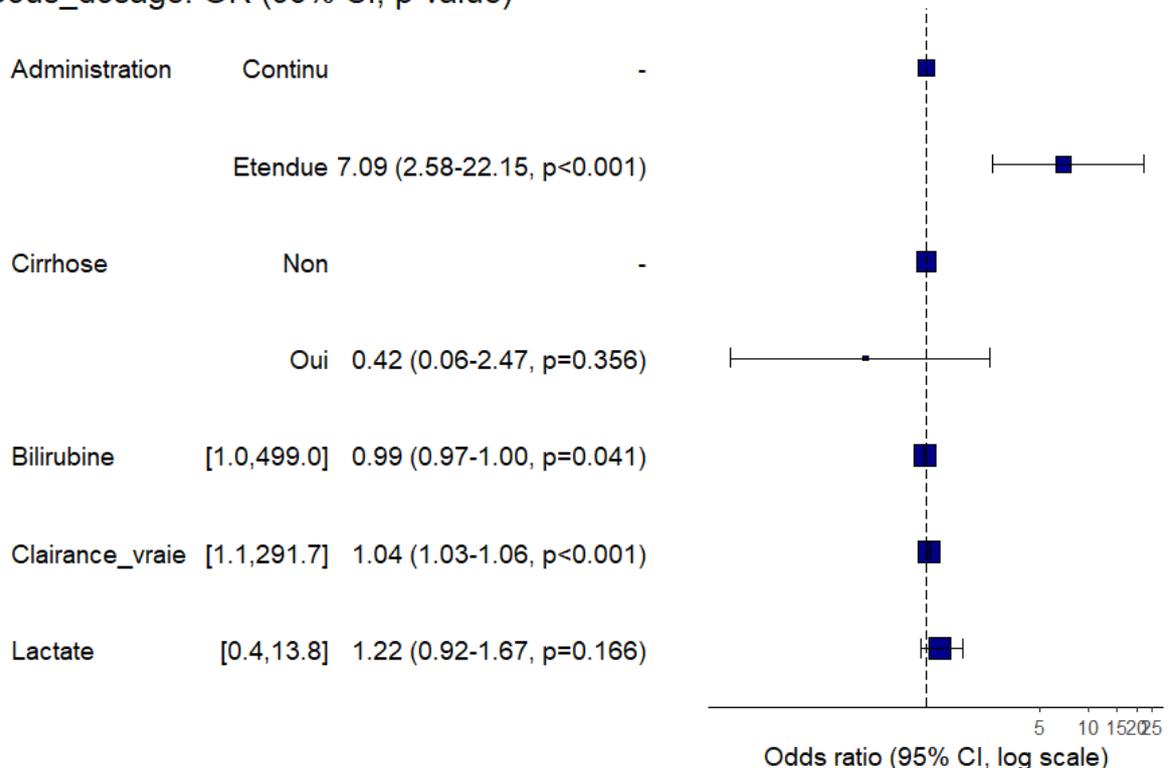


Figure 3 : identification de facteurs de risque de sous-dosage. OR : odds ratio – CI : intervalle de confiance

Tableau 4 : analyse multivariée des facteurs de risque de sous-dosage

| Paramètre | OR univarié | OR ajusté (modèle complet) | OR ajusté (modèle final) |
|--------------------------|--|---|----------------------------------|
| Administration étendue | 1,7 (0,9 – 3,24) p = 0,109 | 7,53 (2,6 – 25,31) p = 0,001 | 7,53 (2,60 – 25,31) p < 0,001 |
| Insuffisance hépatique | 0,31 (0,10 – 0,85) p = 0,031 | 17,05 (1,09-333,9) p = 0,048 | - |
| Cirrhose | 0,33 (0,11 – 0,84) p = 0,027 | 0,17 (0,01 – 1,82) p = 0,159 | 0,40 (0,05 – 2,76) p = 0,372 |
| Ventilation mécanique | 0,50 (0,25 – 0,99) p = 0,048 | 0,84 (0,18 – 3,76) p = 0,820 | - |
| Amines | 0,27 (0,13 – 0,54) p < 0,001 | 1,02 (0,22 – 5,00) p = 0,982 | - |
| Âge | 0,97 (0,95 – 1,00) p = 0,041 | 1,00 (0,94 – 1,07) p = 0,948 | - |
| SOFA score | 0,82 (0,74 – 0,89) p < 0,001 | 0,96 (0,78 – 1,21) p = 0,739 | - |
| Albuminémie | 1,05 (0,98 – 1,13) p = 0,200 | - | - |
| Protidémie | 1,09 (1,05 – 1,14) p < 0,001 | 1,07 (0,99 – 1,15) p = 0,074 | - |
| TP | 1,03 (1,01 – 1,06) p = 0,002 | 1,03 (0,95 – 1,12) p = 0,437 | - |
| Bilirubinémie | 0,99 (0,97 – 0,99) p = 0,002 | 0,99 (0,96 – 1,00) p = 0,144 | 0,99 (0,97 – 1,00) p = 0,029 |
| Créatininémie | 0,99 (0,98 – 0,99) p < 0,001 | 1,00 (0,99 – 1,01) p = 0,623 | - |
| Créatininurie | 1,13 (1,02 – 1,25) p = 0,017 | 1,44 (1,05 – 2,04) p = 0,029 | - |
| Clairance rénale mesurée | 1,04 (1,03 – 1,05) p < 0,001 | 1,02 (1,00 – 1,06) p = 0,106 | 1,05 (1,03 – 1,07) p < 0,001 |
| DFG (CKD-EPI) | 1,04 (1,03 – 1,05) p < 0,001 | 1,05 (0,99 – 1,11) p = 0,075 | - |
| pH sanguin | 483,10 (3,57 – 97737,42) p = 0,017 | 4,08 (0,00 – 166414,53) p = 0,786 | - |
| Lactate | 0,75 (0,53 – 0,95) p = 0,056 | 1,38 (0,97 – 2,14) p = 0,080 | 1,25 (0,95 – 1,73) p = 0,119 |
| Diurèse journalière | 1,00 (1,00 – 1,00) p = 0,002 | 1,00 (1,00 – 1,00) p = 0,146 | - |

Les deux groupes présentaient une répartition non homogène des dosages plasmatiques, avec une plus grande variabilité de concentration plasmatique de PIPERACILLINE dans le groupe AE que dans le groupe AC (figure 4).

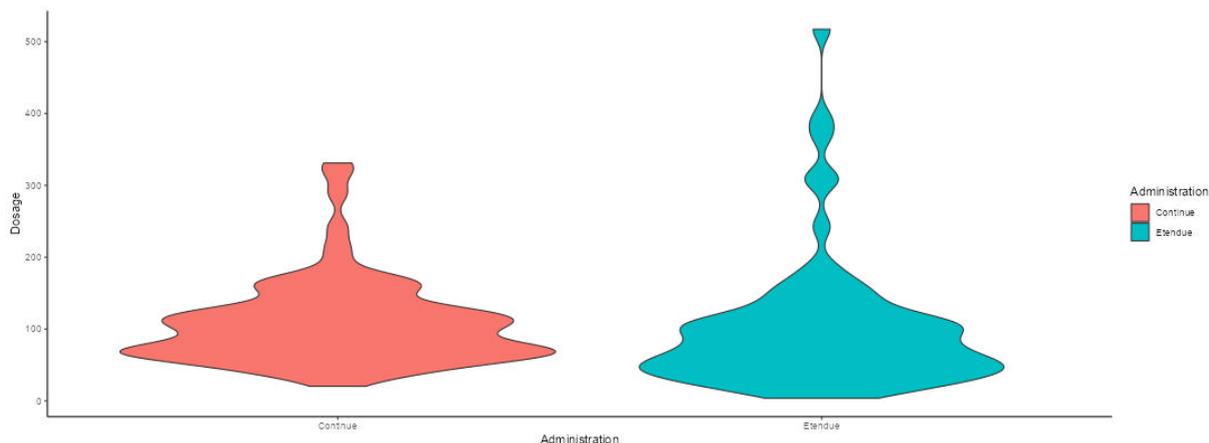


Figure 4 : densité de répartition des dosages plasmatiques en fonction du groupe d'administration

3- Analyse des critères de jugement secondaires

3-1 *Mortalité et échec de l'antibiothérapie*

Sur les 155 patients inclus, 39 patients présentaient une mortalité hospitalière toutes causes confondues, dont 18 dans le groupe AE. 42 patients présentaient un échec d'antibiothérapie dont 18 dans le groupe AE. On retrouvait 5 décès liés à l'infection ciblée dans chaque groupe. En analyse univariée, l'administration étendue ne semble pas être un facteur de risque de mortalité toute cause (OR = 0,90, IC 95% [0,44 – 1,84], p = 0,777) ou d'échec de l'antibiothérapie (OR = 0,79, IC 95% [0,38 – 1,61], p = 0,520) (tableau 5).

En revanche, le surdosage était significativement associé à la mortalité toutes causes, tandis que le sous-dosage semblait associé à la survie sans pour autant avoir de lien significatif avec l'échec de l'antibiothérapie.

L'analyse univariée complète des facteurs de risque de mortalité et d'échec d'antibiothérapie est disponible en annexe (tableau A-2).

Tableau 5 : analyse univariée des facteurs de risque de mortalité toute cause, de mortalité liée à l'infection et d'échec d'antibiothérapie

| | OR univarié mortalité toute cause | OR univarié mortalité liée à l'infection | OR univarié échec antibiothérapie |
|------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Administration étendue | 0,90 (0,44-1,84) p = 0,777 | 1,13 (0,30-4,23) p = 0,849 | 0,79 (0,38-1,61) p = 0,520 |
| Surdosage | 7,57 (2,87-21,69) p < 0,001 | 1,66 (0,24-7,25) p = 0,541 | 1,41 (0,50-3,70) p = 0,491 |
| Sous-dosage | 0,18 (0,07-0,41) p < 0,001 | 0,47 (0,10-1,77) p = 0,290 | 0,82 (0,40-1,67) p = 0,585 |

3-2 Identification d'autres facteurs de risque de sous-dosage

En analyse univariée, plusieurs paramètres apparaissaient comme de potentiels facteurs de risque de sous-dosage plasmatique en PIPERACILLINE (tableaux 3 et 4) comme certains paramètres liés à la fonction rénale (créatininurie, clairance mesurée et calculée, diurèse journalière), la protidémie, le TP et le pH sanguin.

Après analyse multivariée, seule la clairance rénale mesurée apparaissait comme un facteur de risque significatif de sous-dosage plasmatique (OR = 1,05, IC 95% [1,03 – 1,07], $p < 0,001$) (figure 3), avec une clairance mesurée moyenne de 124 mL/min chez les patients sous-dosés contre 48 mL/min chez les patients non sous-dosés (tableau 3).

Outre les facteurs de risque de sous-dosage plasmatique, ces analyses ont pu mettre en évidence de possibles facteurs « protecteurs » du sous-dosage. Ainsi, la cirrhose et le score SOFA élevé étaient associés significativement à une réduction du risque de sous-dosage, bien que cette différence ne franchisse pas les seuils de significativité en analyse multivariée (tableau 4, figure 5).

En revanche, la bilirubinémie était significativement associée à la réduction de ce même risque (OR = 0,99, IC 95% [0,97 – 1,00], $p = 0,029$), avec une tendance à l'hyperbilirubinémie chez les patients non sous-dosés (tableau 3).

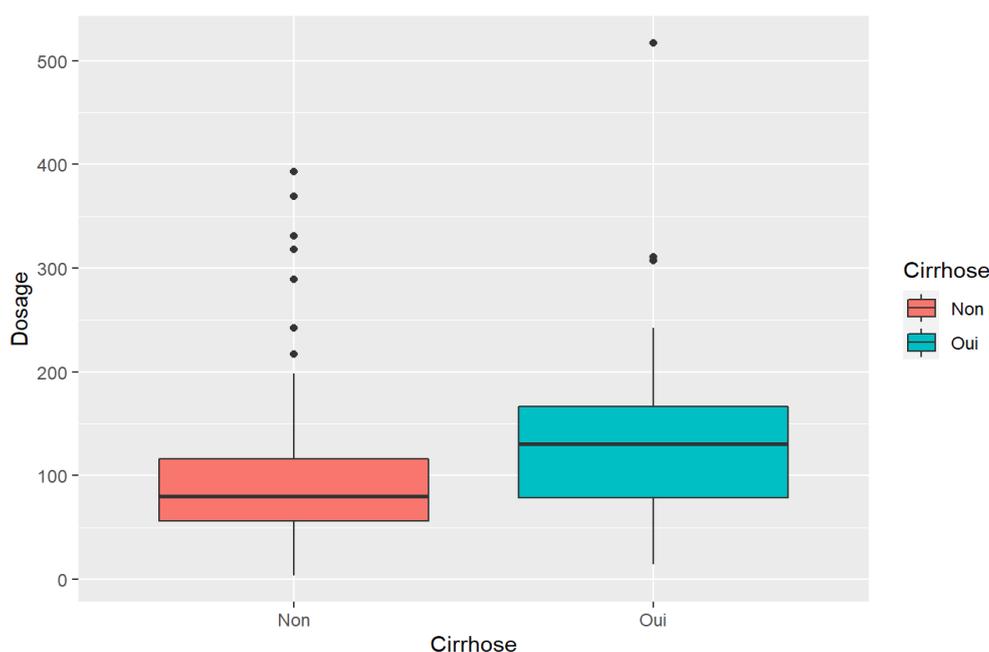


Figure 5 : dosage plasmatique de la PIPERACILLINE en fonction de la présence d'une cirrhose ou non

DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence que l'administration étendue d'une antibiothérapie par PIPERACILLINE ou PTZ est un facteur de risque significatif de sous-dosage plasmatique par rapport à l'administration continue chez le patient de réanimation. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant comparé ces deux modes d'administration chez l'adulte(16). Afin de majorer les chances d'atteindre les cibles thérapeutiques, les recommandations actuelles de la SFAR et de la SFPT(10) recommandent, sans distinction, une administration des β -lactamines sur un mode étendu ou continu après la réalisation d'une dose de charge. Les données de notre étude laissent penser qu'une administration continue sur 24 heures permettrait l'obtention plus aisée de concentrations plasmatiques dans les cibles thérapeutiques.

De plus, alors que le mode d'administration continue ne fait pas l'unanimité en raison du risque d'instabilité de la molécule dans la seringue, ces résultats semblent montrer qu'il existe moins de sous-dosage alors même que la seringue s'étend sur une durée plus importante. Longuet et al.(9) décrit en effet que la molécule de PIPERACILLINE, reconstituée à 25°, présente une stabilité de 24 heures.

La population de notre étude était majoritairement une population masculine avec un âge médian de 61 ans, correspondant ainsi à la population habituelle des patients de réanimation chirurgicale. Les deux groupes d'administration présentaient une population comparable à l'exception du score SOFA à l'initiation de l'antibiothérapie qui était significativement plus élevé dans le groupe d'administration étendue. Notre étude étant une étude rétrospective observationnelle découlant d'un changement de pratique indépendant de l'état pathologique des patients présents dans le service à ce moment, il semblerait que cette différence significative soit liée à une fluctuation d'échantillonnage.

Nous avons également pu constater que 72 patients (46,45%) présentaient un sous-dosage en PIPERACILLINE, dont 33 (45,83%) dans le groupe d'administration continue. Ceci concorde avec les résultats de Dhaese et al.(17) qui met en évidence dans une étude prospective observationnelle que 54% des patients recevant une antibiothérapie par administration continue présentent un sous-dosage jusqu'à 48h après le début de l'antibiothérapie.

Comme évoqué antérieurement, de nombreuses modifications PK/PD du patient de réanimation peuvent expliquer à elles seules un sous-dosage plasmatique en PIPERACILLINE, comme l'augmentation du VD par la présence d'un 3^e secteur ou l'hyperfiltration rénale. Le VD étant un facteur pharmacocinétique nécessitant la réalisation de prélèvements multiples, il n'a pu être étudié dans notre étude rétrospective. En revanche, notre étude a pu mettre en évidence qu'une clairance de la créatininémie mesurée augmentée semblait être un facteur de risque significatif de sous-dosage plasmatique. La PIPERACILLINE étant une molécule à clairance majoritairement rénale (70%), il semble logique qu'une majoration de cette clairance rénale soit à l'origine d'une majoration de la clairance de nombreuses molécules, dont la PIPERACILLINE(18).

Par ailleurs, la clairance mesurée moyenne était plus élevée dans le groupe d'administration continue, sans qu'il y ait une différence significative avec le groupe d'administration étendue. Pourtant, même dans ce contexte, le groupe AC était significativement moins sous-dosé, laissant penser qu'à clairance moyenne mesurée similaire, la différence de sous-dosage entre les deux groupes aurait peut-être été encore plus importante. En outre, il serait intéressant d'évaluer plus précisément la clairance rénale de la PIPERACILLINE et non son estimation par la clairance de la créatinine.

Notre étude a pu également mettre en évidence certains facteurs protecteurs de sous-dosage plasmatique en PIPERACILLINE. Ainsi, l'hyperbilirubinémie semble être un facteur significativement protecteur de sous-dosage plasmatique et une tendance identique mais non significative est observée pour la cirrhose, ce qui semble adéquat puisque la bilirubinémie est l'un des facteurs permettant d'évaluer la gravité de la cirrhose(19).

Ces résultats peuvent paraître surprenants car le patient cirrhotique présente souvent une augmentation de son volume de distribution du fait de la présence d'un 3^e secteur (hypoalbuminémie et hypertension portale à l'origine d'un syndrome oedémateux, ascite...), ce qui engendrerait plutôt un sous-dosage plasmatique. Cependant, ce phénomène pourrait s'expliquer par l'élimination partielle de la PIPERACILLINE par voie biliaire. Par analogie avec l'insuffisance rénale, il semble pertinent qu'une insuffisance d'excrétion biliaire de la PIPERACILLINE soit donc à l'origine de dosages plasmatiques plus élevés.

Les données de la littérature à ce sujet sont anciennes, peu nombreuses et souvent liées à de la recherche fondamentale. En 1997, Westphal(20) met en évidence chez 5 patients qu'une défaillance hépatique modérée est l'origine d'une excrétion biliaire diminuée de la

PIPERACILLINE. Il n'existe cependant aucune autre étude, à notre connaissance, qui étudie la relation entre les dosages plasmatiques de PIPERACILLINE et la défaillance hépatique.

Ces résultats sont d'autant plus encourageants que notre effectif de patients présentant une défaillance hépatique plus ou moins associée à une cirrhose était faible (24 patients au total). Cela peut laisser penser qu'une étude plus puissante en termes d'effectifs permettrait d'apporter une réponse plus significative.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de mortalité ou du taux d'échec d'antibiothérapie entre les deux groupes d'administration. Dans la littérature(8,21), l'administration prolongée (étendue ou continue) améliore la guérison clinique, la guérison microbiologique et la mortalité hospitalière par rapport à une administration intermittente. Il est possible que cette différence soit moins visible en comparant une administration étendue à une administration continue puisque l'administration étendue présente déjà des bénéfices sur la mortalité.

Il est possible que ce résultat ne soit pas significatif en raison d'un faible nombre de patients présentant une mortalité hospitalière (25%) dans notre étude, ce qui rend les analyses peu puissantes. Enfin, nous avons vu précédemment que les patients de notre population d'étude étaient graves, avec de multiples défaillances d'organe pouvant à elles seules expliquer un certain taux de mortalité qui ne serait pas lié à un échec d'antibiothérapie.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui découle d'un changement de pratiques dans les services de réanimation. Les groupes formés ne découlent donc pas d'une randomisation aléatoire, bien que cela ait eu peu d'impact dans notre étude puisque les groupes étaient relativement comparables.

De plus, concernant le groupe d'administration étendue, plusieurs patients ont dû être exclus en raison d'un timing inadéquat de prélèvement. Cependant, les prélèvements sanguins réalisés plus de 2h après le début de l'administration mais avant l'heure théorique de prélèvement n'ont pas été exclus, considérant que le dosage de la PIPERACILLINE était atteint à 90% de son maximal après 3 demi-vies, soit 3 heures, et que la concentration sérique était donc représentative.

Ensuite, la gravité des patients inclus a pu être légèrement sous-estimée. En effet, parmi les paramètres du score SOFA est retrouvée la cotation du score de Glasgow (annexe). Or les patients étaient souvent sédatisés et donc non accessibles à la cotation d'un score de Glasgow.

En l'absence de cette information, le score de Glasgow utilisé par défaut était de 14 ou 15 en fonction de l'état neurologique évaluable le plus proche de la réalisation du score SOFA. Ce paramètre a pu interférer avec la significativité des analyses concernant le score SOFA comme éventuel facteur de risque ou protecteur de sous-dosage.

Par ailleurs, notre étude n'a pas mis en évidence de toxicité liée à un éventuel surdosage en antibiotique. Cependant, le principal signe de toxicité étant l'encéphalopathie, il semblait difficile à identifier chez des patients majoritairement sédatisés ou présentant de multiples facteurs de risque d'encéphalopathie liés à leur état pathologique (encéphalopathie hépatique, délirium de réanimation, utilisation de morphiniques...).

Enfin, notre étude a inclus des patients présentant des motifs d'hospitalisation, des comorbidités et des sources de sepsis variés. Bien que notre analyse ait inclus un nombre certain de paramètres pouvant expliquer un sous-dosage plasmatique, ce recueil n'a pas été exhaustif. Il est donc possible que certains facteurs confondants, à l'origine de sous-dosage ou de sur-dosage, n'aient pas été identifiés.

Notre étude met en évidence que l'administration continue, même si elle diminue le risque de sous-dosage, ne permet pas à elle seule de l'éviter. Parmi les autres facteurs de risque de sous-dosage, la plupart sont intrinsèques au patient et à son état pathologique, difficiles à modifier voire non modifiables. Ainsi, les cibles plasmatiques thérapeutiques pourraient être atteintes en modifiant les modalités de l'antibiothérapie.

Les β -lactamines étant des antibiotiques temps-dépendant, l'objectif est d'obtenir une concentration minimale cible sur une durée la plus longue possible. En 2014, De Waele et Al.(22) met en évidence que l'augmentation de la fréquence d'administration sans modifier la posologie journalière permet de majorer les concentrations plasmatiques cibles. Cependant, cette solution semble inadéquate dans le contexte d'administration continue.

De ce fait, dans le contexte d'administration continue, la solution semble être la majoration de la posologie journalière afin d'atteindre ces objectifs. Des études récentes, comme celles de Richter et Al.(23) ou Hagel et Al.(24) mettent en évidence qu'un dosage quotidien associé à une adaptation posologique permettent de majorer significativement les chances d'obtenir des concentrations thérapeutiques cibles. Les recommandations de la SFAR conseillent également d'y associer une dose de charge initiale afin d'atteindre le plus rapidement possible un état d'équilibre pharmacocinétique.

On peut également s'interroger sur la pertinence des cibles plasmatiques thérapeutiques visées. Tout d'abord, les techniques de dosages utilisées par la plupart des laboratoires, dont celui du CHRU, mesurent la fraction totale plasmatique, qui est différente de la fraction active (fraction libre). Les cibles thérapeutiques totales à viser sont donc calculées à partir de cette fraction libre, estimée à 80% pour la PIPERACILLINE. Dans l'étude de Wong et Al(25), le monitoring thérapeutique a été réalisé à partir de la mesure de la fraction libre, donc active, des β -lactamines. Cependant les résultats sont similaires aux études basées sur le dosage de la fraction totale, avec un sous-dosage fréquent des β -lactamines chez les patients de réanimation, amenant à se poser la question de la pertinence du dosage en routine de la fraction libre pour des molécules à faible liaison protéique.

Concernant les normes du dosage plasmatique, notre étude s'est basée sur les RFE de la SFAR et de la SFPT, elles-mêmes basées sur les recommandations de l'EUCAST(26). Celles-ci indiquent, pour l'utilisation de la PIPERACILLINE en probabiliste, de viser 4 à 8 fois la CMI la plus élevée du germe le moins sensible, à savoir le *Pseudomonas Aeruginosa*, afin de maximiser les chances d'obtenir une réponse thérapeutique. Cependant, les données de la littérature sont discordantes concernant ces cibles. En effet, dans les nombreux articles étudiant le TDM, certains utilisent des cibles thérapeutiques plus basses, à une ou deux fois la CMI. Dans ces études, l'obtention des dosages cibles pendant 100% du temps permet déjà une amélioration des paramètres cliniques.

De plus, le dosage plasmatique ne reflète pas la concentration au site effet, bien que ce soit l'efficacité de la molécule antibiotique sur site qui permette d'obtenir un succès thérapeutique. Le dosage de cette concentration au site effet n'est pas possible en routine, requérant l'utilisation de techniques invasives, longues et coûteuses(27). L'obtention de cibles plasmatiques plus élevées permettrait donc de s'assurer d'un passage suffisant de molécule efficace au site de l'infection afin d'obtenir un succès thérapeutique.

Pour finir, le but du dosage des antibiotiques est d'adapter les posologies et de réaliser du TDM. Or l'impact clinique de ce dernier est encore très discuté. En 2022, deux articles paraissent contradictoires. Hagel et Al.(24) ne met pas en évidence de différence significative concernant la mortalité, la guérison clinique et la guérison microbiologique chez les patients ayant reçu une adaptation posologique suite à un TDM comparé à ceux qui n'en ont pas eu, bien qu'une tendance se dégage et que les concentrations plasmatiques soient significativement plus élevées chez les patients ayant reçu un TDM. Au contraire, la méta-analyse de Mangalore et Al.(28) met en évidence une amélioration significative concernant la

guérison clinique et microbiologique chez les patients ayant reçu un TDM, sans qu'il n'y ait d'amélioration significative de la mortalité et de la durée de séjour.

Des études complémentaires concernant l'impact clinique du TDM sont donc encore à réaliser.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude a permis de mettre en évidence qu'une administration étendue de la PIPERACILLINE chez le patient de réanimation adulte était un facteur de risque de sous-dosage plasmatique par rapport à une administration continue. Les recommandations actuelles ne faisant pas la distinction entre administration étendue et continue, il semble intéressant de conduire des études complémentaires, prospectives, comparant ces deux modes d'administration.

Nous avons pu également déterminer, bien que cela ait été déjà décrit auparavant, que l'hyperfiltration glomérulaire était elle aussi un facteur de risque de sous-dosage plasmatique en antibiotique. En revanche, nous avons pu mettre en évidence qu'une hyperbilirubinémie était un facteur protecteur de sous-dosage, et que les patients cirrhotiques suivaient cette même tendance. Il semblerait intéressant de déterminer avec des études complémentaires si la cirrhose est effectivement un facteur protecteur du sous-dosage en antibiotique, voire même un facteur de risque de sur-dosage.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence clinique, en termes de mortalité et d'échec d'antibiothérapie, entre les deux groupes d'administration. Cependant, ces données étant controversées dans la littérature, ces résultats ne semblent pas étonnants. Des études complémentaires concernant ces données en association avec le TDM sont à réaliser.

Enfin, notre étude a inclus l'ensemble des patients de réanimation quelle que soit leur motif d'hospitalisation ou l'infection traitée. Il semble intéressant, comme pour le patient cirrhotique, de réaliser des études complémentaires spécifiques de certaines populations (polytraumatisés, patients brûlés, patients cirrhotiques...).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2016;193(3):259-72.
3. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 19 mai 2020;24(1):239.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 1 nov 2021;47(11):1181-247.
5. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2010;36(4):332-9.
6. Pédeboscq S, Dubau B, Frappier S, Hernandez V, Veyssières D, Winnock S, et al. Comparaison de deux schémas d'administration (continu ou discontinu) d'un antibiotique temps-dépendant : la Tazocilline. *Pathol Biol*. 1 janv 2001;49(7):540-7.
7. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2013;56(2):236-44.
8. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 2016;194(6):681-91.
9. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect*. 1 juill 2016;46(5):242-68.
10. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care Lond Engl*. 29 mars 2019;23(1):104.
11. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible

sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0208530.htm>

12. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALL: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.
13. Heil EL, Nicolau DP, Farkas A, Roberts JA, Thom KA. Pharmacodynamic Target Attainment for Cefepime, Meropenem, and Piperacillin-Tazobactam Using a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Based Dosing Calculator in Critically Ill Patients. 2018; Disponible sur: <https://doi.org/10.1128/AAC.01008-18>.
14. Faure C, Bouchacourt G, Dahyot-Fizelier C. PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN RÉANIMATION. :14.
15. SiteGPR. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
16. Maarbjerg SF, Thorsted A, Friberg LE, Nielsen EI, Wang M, Schrøder H, et al. Continuous infusion of piperacillin-tazobactam significantly improves target attainment in children with cancer and fever. *Cancer Rep*. 2021;
17. Dhaese SAM, Thooft ADJ, Farkas A, Lipman J, Verstraete AG, Stove V, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. août 2019;52:75-9.
18. Carrié C, Legeron R, Petit L, Ollivier J, Cottenceau V, D'Houdain N, et al. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *J Crit Care*. déc 2018;48:66-71.
19. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. août 1973;60(8):646-9.
20. Westphal JF, Brogard JM, Caro-Sampara F, Adloff M, Blicklé JF, Monteil H, et al. Assessment of biliary excretion of piperacillin-tazobactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. août 1997;41(8):1636-40.
21. Rhodes NJ, Liu J, Nicholas O'Donnell J, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. févr 2018;46(2):236-43.
22. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. mars 2014;40(3):380-7.
23. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection*. 2019;47:1001-11.

24. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial on behalf of the TARGET Trial Investigators. *Intensive Care Med.* 2022;48:311-21.
25. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2018;73(11):3087-94.
26. EUCAST. Disponible sur: <https://www.eucast.org/>
27. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Roberts JA, Cotta MO. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. *Expert Rev Clin Pharmacol.* juill 2019;12(7):623-34.
28. Mangalore RP, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, et al. Beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis et al. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 22 juin 2022;ciac506.
29. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.

ANNEXES

| SOFA score | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------------------|---|---|--|
| <i>Respiration</i> | | | | |
| PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg | < 400 | < 300 | < 200 —— with respiratory support —— | < 100 |
| <i>Coagulation</i> | | | | |
| Platelets × 10 ³ /mm ³ | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| <i>Liver</i> | | | | |
| Bilirubin, mg/dl (μmol/l) | 1.2 – 1.9 (20 – 32) | 2.0 – 5.9 (33 – 101) | 6.0 – 11.9 (102 – 204) | > 12.0 (< 204) |
| <i>Cardiovascular</i> | | | | |
| Hypotension | MAP < 70 mmHg | Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a | Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 | Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 |
| <i>Central nervous system</i> | | | | |
| Glasgow Coma Score | 13 – 14 | 10 – 12 | 6 – 9 | < 6 |
| <i>Renal</i> | | | | |
| Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output | 1.2 – 1.9 (110 – 170) | 2.0 – 3.4 (171 – 299) | 3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day | > 5.0 (> 440) or < 200 ml/day |

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Score SOFA (29)

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

| | Free fraction (%) | Recommended target concentrations [#] | | MIC threshold [‡] [130] | Ref. |
|--------------|-------------------|---|--|--|--------------|
| | | Documented infection | Non-documented infection | | |
| Amoxicillin | ≈ 80% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L | Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L | 8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>) | [131] |
| Cefazolin | ≈ 15–20% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L | Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L | 2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>) | [132] |
| Cefepime | 80% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L | Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L | 1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§} | [21, 72, 73] |
| Cefotaxime | ≈ 60–80% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L | Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L | 4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>) | [133] |
| Ceftazidime | ≈ 90% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L | Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L | 8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>) | [77] |
| Ceftriaxone | ≈ 10% | fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L | Cmin 20–100 mg/L | 0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>) | [129] |
| Cloxacillin | ≈ 10% | fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L | Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L | 0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>) | [131] |
| Ertapenem | ≈ 10% | fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L | Cmin 5–10 mg/L | 0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§} | [117, 134] |
| Imipenem | ≈ 80% | fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L | Cmin 2.5–5 mg/L | 0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>) | [135] |
| Meropenem | ≈ 100% | fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L | Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L | 2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>) | [136] |
| Piperacillin | ≈ 80% | fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L | Css 80–160 mg/L | 16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>) | [75] |

[‡]The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) threshold was chosen by considering the treatment with beta-lactam antibiotics either (i) during the empirical phase or (ii) in the case of no microbiological documentation, when the beta-lactam antibiotic administered is the object of a clinical bet to cover a maximum of the bacterial species usually identified in the considered infection

[#]The highest values of the targets should be considered for infections of tissues in which beta-lactam diffusion is reduced (endocarditis, infection of prosthetic material, mediastinitis, etc.)

^{*}The target trough free plasma concentration of four to eight times the MIC is 32 to 64 mg/L considering a MIC threshold set at 8 mg/L (*E. coli* Epidemiological Cut-Off (ECOFF) for amoxicillin). As the free fraction is about 80% of the total dose, the target trough total plasma concentration is estimated at 40 to 80 mg/L. The same calculation has been made for all the other beta-lactam antibiotics taking into account their binding to plasma proteins and the considered MIC threshold

[§]In this situation, the minimal target trough plasma concentration is difficult to achieve by intermittent administration, encouraging to prefer a continuous administration in order to reach this target

^{§§} The highest ECOFF value (8 mg/L for *P. aeruginosa*) was not considered to calculate the target plasma concentration, since this would have resulted in a concentration above the clinically defined toxic threshold. To be consistent with the maximal plasma concentrations that could be achieved without neurological toxic effect [21, 72, 73], the clinical breakpoint for *Enterobacteriaceae* (1 mg/L, which is the higher ECOFF value except for *P. aeruginosa*) was considered to estimate the target

^{§§§} The highest ECOFF value (1 mg/L for *S. aureus*) was not considered to calculate the target plasma concentration, since this would have resulted in a concentration not consistent with the plasma concentrations usually reported [117, 134]. To be consistent with the plasma concentrations usually reported in the literature, the clinical breakpoint for *H. influenzae* (0.125 mg/L, which is the higher ECOFF value except for *S. aureus*) was considered to estimate the target

Concentrations plasmatiques cibles des antibiotiques selon les RFE de la SFAR (10)

Tableau A-1 : caractéristiques de la population et leur distribution

| Variables | AC (N = 82) | AE (N = 73) | Total (N = 155) |
|---|---------------|---------------|-----------------|
| Données cliniques | | | |
| Sexe | | | |
| Masculin | 65 (79,27%) | 53 (72,60%) | 118 (76,13%) |
| Féminin | 17 (20,73%) | 20 (27,40%) | 37 (23,87%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Âge (années) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Median (IQR) | 63,00 (20,75) | 60,00 (14,00) | 61,00 (17,50) |
| Q1, Q3 | 53,00, 73,75 | 54,00, 68,00 | 53,00, 70,50 |
| Min, Max | 18,00, 91,00 | 26,00, 82,00 | 18,00,91,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Taille (m) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 1,71 (0,08) | 1,70 (0,09) | 1,70 (0,09) |
| Median (IQR) | 1,71 (0,10) | 1,70 (0,09) | 1,70 (0,10) |
| Min, Max | 1,51, 1,89 | 1,43, 1,88 | 1,43, 1,89 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Poids (kg) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 81,18 (24,37) | 81,97 (22,24) | 81,55 (23,32) |
| Q1, Q3 | 69,00, 90,00 | 65,00, 94,00 | 69,00, 91,50 |
| Min, Max | 37,00, 250,00 | 45,00, 147,00 | 37,00, 250,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| IMC (kg/m²) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 28,09 (10,37) | 28,28 (7,50) | 28,18 (9,11) |
| Median (IQR) | 26,49 (7,66) | 27,28 (7,56) | 26,93 (7,37) |
| Q1, Q3 | 23,75, 31,40 | 23,26, 30,81 | 23,63, 31,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Surface corporelle (m²) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Median (IQR) | 1,94 (0,31) | 1,97 (0,39) | 1,95 (0,33) |
| Q1, Q3 | 1,82, 2,13 | 1,79, 2,18 | 1,81, 2,14 |
| Min, Max | 1,30, 3,50 | 1,50, 2,65 | 1,30, 3,50 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| SOFA score | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 6,87 (4,14) | 8,30 (4,20) | 7,54 (4,22) |
| Q1, Q3 | 4,00, 10,00 | 5,00, 11,00 | 4,00, 11,00 |
| Min, Max | 0,00, 17,00 | 1,00, 22,00 | 0,00, 22,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Ventilation mécanique | | | |
| Count (%) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| (Col %) | | | |
| Non | 30 (36,59%) | 22 (30,14%) | 52 (33,55%) |

| | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Oui | 52 (63,41%) | 51 (69,86%) | 103 (66,45%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Amines | | | |
| Count (%) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| (Row %) | | | |
| Non | 56 (56,57%) | 43 (43,43%) | 99 (100%) |
| Oui | 26 (46,43%) | 30 (53,57%) | 56 (100%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Mortalité à J28 | | | |
| Count (%) | 74 (51,39%) | 70 (48,61%) | 144 |
| (Col %) | | | |
| 0 | 55 (74,32%) | 55 (78,57%) | 110 (76,39%) |
| 1 | 19 (25,68%) | 15 (21,43%) | 34 (23,61%) |
| Missing | 8 | 3 | 11 |
| Mortalité hospitalière | | | |
| Count (%) | 75 (51,72%) | 70 (48,28%) | 145 |
| (Row %) | | | |
| 0 | 54 (50,94%) | 52 (49,06%) | 106 (100%) |
| 1 | 21 (53,85%) | 18 (46,15%) | 39 (100%) |
| Missing | 7 | 3 | 10 |
| Données biologiques | | | |
| pH sanguin | | | |
| Count | 78 | 72 | 150 |
| Mean (SD) | 7,42 (0,06) | 7,40 (0,08) | 7,41 (0,07) |
| Q1, Q3 | 7,38, 7,45 | 7,38, 7,44 | 7,38, 7,45 |
| Min, Max | 7,25, 7,56 | 7,14, 7,60 | 7,14, 7,60 |
| Missing | 4 | 1 | 5 |
| Lactatémie (mmol/L) | | | |
| Count | 77 | 72 | 149 |
| Mean (SD) | 1,52 (1,59) | 1,94 (2,22) | 1,72 (1,93) |
| Median (IQR) | 1,20 (0,60) | 1,20 (1,10) | 1,20 (0,90) |
| Min, Max | 0,40, 13,00 | 0,50, 13,80 | 0,40, 13,80 |
| Missing | 5 | 1 | 6 |
| Fonction hépatique | | | |
| TP (%) | | | |
| Count | 80 | 70 | 150 |
| Mean (SD) | 71,88 (15,15) | 66,91 (19,17) | 69,56 (17,27) |
| Median (IQR) | 74,50 (15,50) | 70,00 (29,50) | 73,00 (20,75) |
| Min, Max | 21,00, 100,00 | 14,00, 100,00 | 14,00, 100,00 |
| Missing | 2 | 3 | 5 |
| Facteur V (%) | | | |
| Count | 40 | 47 | 87 |
| Mean (SD) | 112,17 (51,83) | 109,15 (52,70) | 110,54 (52,02) |
| Median (IQR) | 107,00 (66,50) | 112,00 (79,00) | 110,00 (75,00) |
| Q1, Q3 | 79,75, 146,25 | 70,00, 149,00 | 73,50, 148,50 |
| Missing | 42 | 26 | 68 |
| Bilirubinémie^b (µmol/L) | | | |
| Count | 81 | 73 | 154 |

| | | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| Median (IQR) | 11,00 (14,00) | 12,00 (38,00) | 12,00 (25,75) |
| Q1, Q3 | 7,00, 21,00 | 6,00, 44,00 | 6,25, 32,00 |
| Min, Max | 1,00, 289,00 | 3,00, 499,00 | 1,00, 499,00 |
| Missing | 1 | 0 | 1 |
| Albuminémie ^b (g/L) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Median (IQR) | 25,00 (6,00) | 25,00 (6,00) | 25,00 (6,00) |
| Q1, Q3 | 22,00, 28,00 | 22,00, 28,00 | 22,00, 28,00 |
| Min, Max | 14,00, 36,00 | 16,00, 53,00 | 14,00, 53,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Protidémie (g/L) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 54,88 (9,28) | 55,19 (9,26) | 55,03 (9,24) |
| Q1, Q3 | 49,00, 61,00 | 49,00, 61,00 | 49,00, 61,00 |
| Min, Max | 34,00, 77,00 | 22,00, 76,00 | 22,00, 77,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Insuffisance hépatique | | | |
| Count (%) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| (Col %) | | | |
| Non | 75 (91,46%) | 59 (80,82%) | 134 (86,45%) |
| Oui | 7 (8,54%) | 14 (19,18%) | 21 (13,55%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Cirrhose | | | |
| Count (%) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| (Row %) | | | |
| Non | 74 (56,49%) | 57 (43,51%) | 131 (100%) |
| Oui | 8 (33,33%) | 16 (66,67%) | 24 (100%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Fonction rénale | | | |
| Créatininémie (µmol/L) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 111,44 (83,77) | 136,05 (110,53) | 123,03 (97,75) |
| Q1, Q3 | 60,25, 140,25 | 58,00, 155,00 | 59,50, 145,00 |
| Min, Max | 31,00, 662,00 | 33,00, 560,00 | 31,00, 662,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Créatininurie (mmol/L) | | | |
| Count | 52 | 38 | 90 |
| Mean (SD) | 6,54 (3,16) | 5,89 (2,96) | 6,27 (3,08) |
| Median (IQR) | 6,25 (3,22) | 5,20 (3,25) | 5,60 (3,55) |
| Min, Max | 1,30, 15,10 | 0,90, 14,60 | 0,90, 15,10 |
| Missing | 30 | 35 | 65 |
| DFG (CKD-EPI) ^b (mL/min) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Median (IQR) | 68,50 (57,25) | 68,00 (66,00) | 68,00 (60,50) |
| Q1, Q3 | 44,50, 101,75 | 40,00, 106,00 | 41,50, 102,00 |
| Min, Max | 7,00, 133,00 | 7,00, 141,00 | 7,00, 141,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Clairance mesurée (mL/min) | | | |

| | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Count | 52 | 38 | 90 |
| Mean (SD) | 97,10 (62,25) | 76,40 (67,50) | 88,36 (64,97) |
| Median (IQR) | 81,55 (86,38) | 65,93 (93,27) | 78,67 (82,96) |
| Q1, Q3 | 50,24, 136,62 | 18,89, 112,15 | 39,71, 122,67 |
| Missing | 30 | 35 | 65 |
| Diurèse journalière (mL) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 1614,37 (1176,96) | 1368,29 (1087,67) | 1498,47 (1138,81) |
| Median (IQR) | 1375,00 (1194,00) | 1200,00 (1100,00) | 1300,00 (1110,00) |
| Q1, Q3 | 881,00, 2075,00 | 700,00, 1800,00 | 790,00, 1900,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Modalités d'antibiothérapie | | | |
| Valeur du dosage (mg/L) | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 108,20 (59,65) | 99,66 (91,73) | 104,18 (76,31) |
| Median (IQR) | 98,09 (63,27) | 74,65 (74,29) | 90,63 (67,28) |
| Min, Max | 20,41, 331,10 | 3,78, 517,26 | 3,78, 517,26 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Interprétation du dosage | | | |
| Sous-dosage | | | |
| Count (%) (Row %) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| Non | 49 (59,04%) | 34 (40,96%) | 83 (100%) |
| Oui | 33 (45,83%) | 39 (54,17%) | 72 (100%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Surdosage | | | |
| Count (%) (Col %) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| Non | 70 (85,37%) | 64 (87,67%) | 134 (86,45%) |
| Oui | 12 (14,63%) | 9 (12,33%) | 21 (13,55%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Posologie journalière (g/24h) | | | |
| Count (%) (Col %) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| < 12 | 4 (4,88%) | 12 (16,44%) | 16 (10,32%) |
| 12 | 21 (25,61%) | 10 (13,70%) | 31 (20%) |
| 16 | 56 (68,29%) | 50 (68,49%) | 106 (68,39%) |
| > 16 | 1 (1,22%) | 1 (1,37%) | 2 (1,20 %) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Nombre de prises depuis le début du traitement | | | |
| Count | 82 | 73 | 155 |
| Mean (SD) | 8,87 (6,22) | 8,81 (5,84) | 8,84 (6,02) |
| Median (IQR) | 7,00 (5,00) | 7,00 (6,00) | 7,00 (6,00) |
| Q1, Q3 | 5,00, 10,00 | 5,00, 11,00 | 5,00, 11,00 |
| Missing | 0 | 0 | 0 |

| Caractéristiques microbiologiques | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Culture | | | |
| Count (%) | 60 (54,05%) | 51 (45,95%) | 111 |
| (Row %) | | | |
| Monobactérienne | 34 (47,89%) | 37 (52,11%) | 71 (100%) |
| Pluribactérienne | 26 (65,00%) | 14 (35,00%) | 40 (100%) |
| Négative (missing) | 22 | 22 | 44 |
| Sensibilité à la PIPERACILLINE | | | |
| Count (%) | 58 (55,77%) | 46 (44,23%) | 104 |
| (Row %) | | | |
| Incomplete | 2 (100%) | 0 (0%) | 2 (100%) |
| Non | 7 (46,67%) | 8 (53,33%) | 15 (100%) |
| Oui | 49 (56,32%) | 38 (43,68%) | 87 (100%) |
| Missing | 24 | 27 | 51 |
| Échec de l'antibiothérapie | | | |
| Count (%) | 82 (52,90%) | 73 (47,10%) | 155 |
| (Row %) | | | |
| 0 | 58 (51,33%) | 55 (48,67%) | 113 (100%) |
| 1 | 24 (57,14%) | 18 (42,86%) | 42 (100%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Décès lié à l'infection ciblée | | | |
| Count (%) | 20 (51,28%) | 19 (48,72%) | 39 |
| (Col %) | | | |
| 0 | 15 (75,00%) | 14 (73,68%) | 29 (74,36%) |
| 1 | 5 (25,00%) | 5 (26,32%) | 10 (25,64%) |
| Missing | 62 | 54 | 116 |
| Count : total – Median (IQR) : médiane (intervalley inter-quartile) – Mean (SD) : Moyenne (deviation standard) – Missing : données manquantes | | | |

Tableau A-2 : analyse univariée des facteurs de risque de mortalité toute cause, mortalité liée à l'infection et échec d'antibiothérapie

| | OR univarié mortalité toute cause | OR univarié mortalité liée à l'infection | OR univarié échec antibiothérapie |
|--------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Sexe masculin | 1,21 (0,53-2,96) p = 0,664 | 0,44 (0,12-1,81) p = 0,227 | 0,84 (0,38-1,96) p = 0,680 |
| Âge | 1,03 (1,00-1,06) p = 0,095 | 1,01 (0,96-1,07) p = 0,666 | 1,00 (0,97-1,03) p = 0,988 |
| Poids | 1,02 (1,01-1,04) p = 0,011 | 1,01 (0,98-1,03) p = 0,346 | 1,01 (0,99-1,03) p = 0,212 |
| Taille | 1,43 (0,02-90,17) p = 0,864 | 0,00 (0,00-2,85) p = 0,094 | 0,08 (0,00-4,84) p = 0,231 |
| IMC | 1,07 (1,02-1,14) p = 0,019 | 1,03 (0,98-1,08) p = 0,185 | 1,04 (1,00-1,09) p = 0,113 |
| Surface corporelle | 5,43 (1,52-22,04) p = 0,012 | 1,71 (0,17-11,95) p = 0,615 | 1,65 (0,47-5,70) p = 0,425 |
| SOFA | 1,22 (1,11-1,35) p < 0,001 | 1,04 (0,89-1,20) p = 0,609 | 1,04 (0,95-1,13) p = 0,386 |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Dosage | 1,02 (1,01-1,02) p < 0,001 | 1,00 (1,00-1,01) P= 0,111 | 1,00 (1,00-1,01) P= 0,141 |
| Sous dosage | 0,18 (0,07-0,41) p < 0,001 | 0,47 (0,10-1,77) p = 0,290 | 0,82 (0,40-1,67) p = 0,585 |
| Surdosage | 7,57 (2,87-21,69) p < 0,001 | 1,66 (0,24-7,25) p = 0,541 | 1,41 (0,50-3,70) p = 0,491 |
| Administration étendue | 0,90 (0,44-1,84) p = 0,777 | 1,13 (0,30-4,23) p = 0,849 | 0,79 (0,38-1,61) p = 0,520 |
| Albumine | 1,01 (0,93-1,09) p = 0,815 | 0,99 (0,85-1,13) p = 0,930 | 1,01 (0,93-1,09) p = 0,846 |
| Protides | 0,95 (0,91-0,99) P = 0,018 | 1,02 (0,95-1,09) p = 0,677 | 1,02 (0,98-1,06) p = 0,379 |
| TP | 0,98 (0,96-1,00) p = 0,023 | 0,99 (0,96-1,03) p = 0,551 | 1,00 (0,98-1,02) p = 0,917 |
| Facteur V | 0,99 (0,99-1,00) p = 0,075 | 1,00 (0,99-1,02) p = 0,618 | 1,00 (0,99-1,00) p = 0,312 |
| Bilirubine | 1,01 (1,01-1,02) p < 0,001 | 1,01 (1,00-1,01) p = 0,035 | 1,00 (1,00-1,01) p = 0,184 |
| Insuffisance hépatique | 2,90 (1,11-7,50) p = 0,027 | 1,66 (0,24-7,25) p = 0,541 | 1,09 (0,37-2,91) p = 0,870 |
| Cirrhose | 1,78 (0,69-4,40) p = 0,216 | 0,59 (0,03-3,36) p = 0,624 | 0,67 (0,21-1,81) p = 0,455 |
| Créatininémie | 1,00 (1,00-1,01) p = 0,202 | 1,00 (0,99-1,01) p = 0,921 | 1,00 (0,99-1,00) p = 0,647 |
| Créatininurie | 0,99 (0,88-1,11) p = 0,853 | 0,97 (0,77-1,20) p = 0,818 | 0,94 (0,83-1,05) p = 0,305 |
| Clairance mesurée | 0,99 (0,98-1,00) p = 0,002 | 0,98 (0,97-1,00) p = 0,061 | 1,00 (0,99-1,00) p = 0,125 |
| CKD-EPI | 0,99 (0,98-1,00) p = 0,023 | 0,99 (0,97-1,01) p = 0,422 | 1,00 (0,99-1,01) p = 0,931 |
| pH sanguin | 0,00 (0,00-0,01) p = 0,001 | 0,00 (0,00-0,12) p = 0,016 | 0,00 (0,00-0,03) p = 0,002 |
| Lactatémie | 1,44 (1,15-1,96) p = 0,008 | 1,15 (0,88-1,41) p = 0,199 | 1,17 (0,99-1,43) p = 0,080 |
| Diurèse journalière | 1,00 (1,00-1,00) p = 0,001 | 1,00 (1,00-1,00) p = 0,022 | 1,00 (1,00-1,00) p = 0,395 |
| Ventilation mécanique | 4,12 (1,71-11,58) p = 0,003 | 33802797,33 (0,00-NA) p = 0,991 | 5,27 (2,08-16,20) p = 0,001 |
| Amines | 5,21 (2,48-11,38) p < 0,001 | 2,85 (0,78-11,59) p = 0,117 | 2,93 (1,42-6,16) p = 0,004 |
| Culture pluribactérienne | 0,90 (0,37-2,11) p = 0,817 | 0,20 (0,01-1,16) p = 0,139 | 0,66 (0,27-1,51) p = 0,329 |

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'S' followed by a horizontal line.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Inès RABAUD

59 pages – 7 tableaux – 5 figures – 2 illustrations

Résumé :

Introduction : La PIPERACILLINE est un antibiotique de choix utilisé chez le patient de réanimation dans le traitement du sepsis. Or, chez ces patients, de nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être à l'origine d'une exposition insuffisante à cette molécule. Bien que les recommandations indiquent la réalisation d'une administration prolongée des β -lactamines afin d'en optimiser l'exposition, il n'existe que peu de données concernant la durée de cette administration permettant d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques optimales. Nous avons cherché à comparer l'efficacité de deux modes d'administration prolongée pour atteindre les objectifs plasmatiques thérapeutiques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant les patients de réanimation ayant reçu une antibiothérapie par PIPERACILLINE ou PIPERACILLINE-TAZOBACTAM pour lesquels au moins un dosage de concentration sérique de l'antibiotique a été réalisé. Sur la période d'inclusion, deux populations se distinguaient, les patients ayant reçu une administration étendue et les patients ayant reçu une administration continue de PIPERACILLINE. Les résultats des dosages de concentration sérique résiduelle réalisés à visée de monitoring thérapeutique ont été recueillis ainsi que l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques pouvant influencer la pharmacocinétique de la PIPERACILLINE pour tous les sujets via leur dossier médical.

Résultats : Cette étude a inclus 155 patients entre le 23 janvier 2020 et le 31 octobre 2021, 82 dans le groupe d'administration continue et 73 dans le groupe d'administration étendue. L'administration étendue apparaissait comme un facteur de risque significatif de sous-dosage plasmatique (OR = 7,53 (2,60 – 25,31) $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative de mortalité toute cause ou d'échec d'antibiothérapie entre les deux groupes. Certains facteurs protecteurs de sous-dosage, comme la cirrhose et l'hyperbilirubinémie, ont pu être identifiés.

Conclusion : L'administration étendue de la PIPERACILLINE était significativement associée à une augmentation du risque de sous-dosage plasmatique chez le patient de réanimation par rapport à l'administration continue. En l'absence de recommandation formelle concernant le mode d'administration « prolongée », il semble pertinent de confirmer ces résultats par une étude plus puissante. Par ailleurs, il semble exister des facteurs « protecteurs » de sous-dosage, comme la cirrhose ou l'hyperbilirubinémie, qu'il serait intéressant d'explorer de manière plus approfondie.

Mots clés : PIPERACILLINE – Administration continue – Pharmacocinétique

Jury :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND
Directeur de thèse : Docteur Isaure BRETEAU
Membres du Jury : Professeur François BARBIER
Docteur François DARROUZAIN

Date de soutenance : 17 octobre 2022