



HAL
open science

Évaluation des pratiques du suivi thérapeutique pharmacologique des β -lactamines dans les réanimations françaises

Perrine Tritscher

► **To cite this version:**

Perrine Tritscher. Évaluation des pratiques du suivi thérapeutique pharmacologique des β -lactamines dans les réanimations françaises. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042622

HAL Id: hal-04042622

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042622>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
ANNEE 2022

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée en Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Par

Perrine TRITSCHER

le 18 mars 2022

**Évaluation des pratiques du suivi thérapeutique pharmacologique des
β-lactamines dans les réanimations françaises**

Membres du Jury :

Mme le Professeur Marie-Reine LOSSER

Présidente du Jury

M. le Docteur Julien SCALA-BERTOLA, MCU-PH

Juge

Mme le Docteur Sandrine HENARD

Juge

M. le Docteur Emmanuel NOVY

Juge

M. le Docteur Matthieu DELANNOY

Directeur de Thèse

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargés de mission

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PASS : Pr Mathias POUSSEL

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -

Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE – Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section : Biologie cellulaire

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : Nutrition

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : Parasitologie et Mycologie

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3° sous-section : Immunologie

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : Génétique

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN -

Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2° sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du Jury

Madame le Professeur MR. LOSSER

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Anesthésie-Réanimation

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée dès le début de mon internat en me soutenant dans la réalisation de cette étude.

Votre savoir est pour moi un exemple.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur J. SCALA-BERTOLA

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacologie clinique et Toxicologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À notre Maître et Juge

Madame le Dr S. HENARD

Docteur en Médecine, spécialisée en Maladies infectieuses et tropicales

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Dr E. NOVY

Docteur en Médecine, spécialisé en Anesthésie-Réanimation

Merci de m'avoir proposé ce travail. Tu l'as encadré et dirigé avec la plus grande patience, la rigueur et l'imperturbable exigence qui te caractérise. Je tiens également à te remercier pour ton implication dans la formation et les enseignements des internes. Ta patience, ta passion pour la recherche, ta gentillesse et considération à l'égard de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale sont un exemple pour moi.

Je t'adresse mes plus sincères remerciements et je te prie de croire en ma plus haute considération et mon profond respect.

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Dr M. DELANNOY

Docteur en Médecine, spécialisé en Anesthésie-Réanimation

Merci de m'avoir proposé ce travail. Tu l'as encadré et dirigé avec la plus grande patience. Tu as fait preuve d'une grande disponibilité et je t'en suis fortement reconnaissante. Je tiens également à te remercier pour ta gentillesse.

Je t'adresse mes plus sincères remerciements et je te prie de croire en ma plus haute considération et mon profond respect.

À ma Famille

A Tristan, mon conjoint qui partage ma vie depuis bientôt 7 ans. Merci d'être présent au quotidien à mes côtés.

A Céleste et Léandre mes deux amours, mes rayons de soleil.

À mes chers parents pour leur présence et leur soutien permanent,

À mes frères, Thomas et Maxime,

À mes neveux et nièces adorés.

À mes Amis et collègues

Aux amis de longue date, à Samy, Julien, Laure, Julie, Sophie, Stéphanie

A Lise, qui a partagé mes études de sages-femmes et qui a été un facteur déclenchant de ma réorientation

Aux mamans anesth Manon et Noémie ainsi qu'à leur babies anesth Victor et Gabrielle

Aux co-internes Thomas, Claude, JB, Colombe, Ludovic, Camille, Lilia, Alex et tous les autres

Aux médecins qui m'inspirent, Manu Novy (pour tes connaissances, ta gentillesse), Jean-Pierre Pertek, Kevin Olry.

Aux équipes médicales et paramédicales de la réanimation d'Epinal, de la réanimation Picard, du bloc opératoire de Brabois et de Central, de la réanimation médicale de Central, de la maternité, et aux autres personnes bienveillantes qui ont croisé mon chemin pendant mon internat et qui ont participé à ma formation...

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	17
I. INTRODUCTION	18
1. Les résistances bactériennes	18
2. Historique du STP.....	19
3. Les β -lactamines	19
4. Le choc septique	20
5. Les caractéristiques physiopathologiques des patients de réanimation	20
6. La CMI.....	23
7. Le STP des β -lactamines en théorie.....	24
II. ARTICLE	27
Abstract	28
Introduction.....	29
Materials and methods	30
Results.....	32
Discussion	34
Conclusion	37
References.....	43
III. DISCUSSION	47
1. Discussion.....	47
2. Perspectives.....	50
3. Conclusion	51
BIBLIOGRAPHIE	53

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques. 21
- Figure 2 : Modifications physiopathologiques chez le patient de réanimation et leur impact 22

I. INTRODUCTION

1. Les résistances bactériennes

Les résistances bactériennes sont un enjeu majeur de santé publique. Des données récentes ont montré que les résistances aux antibiotiques ont causé 1,27 million de décès dans le monde en 2019, soit 3500 personnes par jour (1). Le rapport alarmant de l'OMS, estime que d'ici à 2050, les résistances bactériennes pourraient tuer 10 millions de personnes par an en absence de mesures correctrices de la part des acteurs de santé (2).

L'utilisation massive des β -lactamines et son mésusage a conduit à l'émergence de bactéries multi-résistantes. En France nous sommes principalement confrontés à l'émergence des bactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi, principal mécanisme de résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G). La proportion d'*Escherichia Coli* et de *Klebsellia Pneumonia* BLSE s'est vue multipliée par 5 depuis 2008 (3). Le plus grand danger provient quant à lui des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Ce sont des bactéries présentes naturellement dans le corps humain, qui sont devenues résistantes à quasiment tous les traitements antibiotiques. Deux types de bactéries sont définis comme BHRe : les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC), et *Enterococcus Faecium* résistant aux glycopeptides (ERG). Les pourcentages élevés de résistances aux carbapénèmes et aux céphalosporines de troisième génération chez *Klebsellia Pneumoniae* et les pourcentages élevés d'*Acinetobacter* résistant aux carbapénèmes signalés dans plusieurs pays, notamment dans les pays du Sud de l'Europe comme l'Italie, la Grèce et la Turquie constituent une source de préoccupations (4). L'OMS a publié début 2017 une liste des agents prioritaires pour la recherche et le développement de nouvelles molécules avec, pour priorité numéro un, les *Acinetobacter Baumannii*, les *Pseudomonas Aeruginosa* et les entérobactéries productrices de carbapénèmases ainsi que les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (5).

Jusque dans les années 1990, les conséquences de l'émergence des résistances bactériennes ont été limitées par le développement de nouveaux antibiotiques au spectre plus large. Depuis, nous observons une réduction de la recherche et du développement en antibiotiques (6).

Face à cette problématique, des programmes d'antibiostewardship ont vu le jour fin des années 2000 et avec eux, le développement du suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

2. Historique du STP

Historiquement, le STP a été pensé pour les molécules à index thérapeutique étroit. Le lithium a été la première molécule à être monitorée, et cela depuis les années 60 (7). Ont suivi dans les années 1980, le monitoring des aminosides ou encore des psychotropes comme les antiépileptiques ou les antidépresseurs tricycliques.

Le STP consiste à mesurer la concentration plasmatique d'une molécule afin de déterminer si celle-ci est trop forte ou trop faible et si une adaptation de posologie est nécessaire. Il permet ainsi d'obtenir un juste milieu entre une concentration suffisamment importante pour être efficace, tout en évitant les surdosages et le risque d'effets indésirables. Il est, théoriquement, à la fois bénéfique pour le patient et pour le système de santé, avec moins d'échec thérapeutique.

Il est très répandu en pratique clinique pour certains antibiotiques comme la vancomycine et les aminosides (8). Il l'est nettement moins pour les β -lactamines, antibiotiques les plus utilisés chez les patients de réanimation, notamment chez les patients en choc septique (8–10).

3. Les β -lactamines

La pénicilline G est la première β -lactamine synthétisée. Elle a été extraite accidentellement à partir du *Penicillium notatum*. Elle a été découverte et développée par Flemming, Chain et Florey dans les années 1940.

Les β -lactamines agissent en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP). Elles inhibent la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne. Cela conduit à la lyse de la bactérie.

Les β -lactamines sont des molécules hydrophiles, de faible poids moléculaire, avec un taux de fixation protéique faible, à l'exception de la ceftriaxone et de l'ertapénème.

Ce sont des antibiotiques temps-dépendants. Cela veut dire que leurs propriétés bactéricides sont définies par le temps pendant lequel les concentrations libres d'antibiotique (f) sont supérieures à la CMI du germe incriminé $fT > CMI$. Des objectifs de $100fT > kX$ la CMI sont recommandés. Pour atteindre ces objectifs, à la différence des antibiotiques concentrations-dépendants, son utilisation en perfusion continue est recommandée notamment pour la piperacilline/tazobactam, la ceftazidime et les pénèmes (11,12).

La voie rénale est la principale voie d'élimination de la plupart des β -lactamines, généralement sous forme peu ou non métabolisée. Les posologies sont donc à adapter à la fonction rénale. Elles sont en partie filtrées en cas d'épuration extra-rénale (EER).

Les β -lactamines sont sujettes à l'effet inoculum. L'effet inoculum correspond à une baisse de l'activité antibiotique en présence d'un inoculum élevé, entraînant une augmentation de la CMI.

Les β -lactamines ne possèdent pas d'effet post antibiotique. L'effet post antibiotique est défini par l'absence de re-croissance bactérienne alors que l'antibiotique n'est plus ou quasiment plus présent dans le milieu (in vitro) ou à concentration inférieure au seuil d'efficacité. Il s'explique par des dommages durables sur la biologie des bactéries.

Les mécanismes de résistances aux β -lactamines sont des modifications des PLP, surtout chez les cocci à Gram positif, la production de β -lactamases (plasmidiques ou chromosomiques) qui inactivent les β -lactamines, une diminution de la perméabilité de la membrane externe aux antibiotiques hydrophiles par modification des porines chez les bacilles à Gram négatif, ainsi que des phénomènes d'efflux.

Les β -lactamines à dose supra-thérapeutique exposent aux risques de néphrotoxicité, neurotoxicité et hématotoxicité.

4. Le choc septique

Le choc septique correspond à une défaillance multi-viscérale causée par une réponse inadéquate de l'hôte face à un stimuli inflammatoire secondaire à une infection. Le sepsis et le choc septique sont en cause dans la moitié des décès intra-hospitaliers. C'est également la première cause de mortalité en réanimation. Malgré l'amélioration de la médecine ces dernières années, la mortalité chez les patients en choc septique reste très élevée, de l'ordre de 30%. L'administration d'une antibiothérapie doit être réalisée dans l'heure suivant le diagnostic (13). Les concentrations au site d'infection doivent être optimales afin d'éviter les sous-dosages et d'améliorer la survie.

5. Les caractéristiques physiopathologiques des patients de réanimation

Les patients en choc septique ainsi que les autres patients de réanimation présentent des modifications pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) qui font varier les concentrations plasmatiques de β -lactamines d'un facteur de 1 à 100 (14). Il existe des variations inter patients et intra patients au cours du temps, suivant l'évolution clinique.

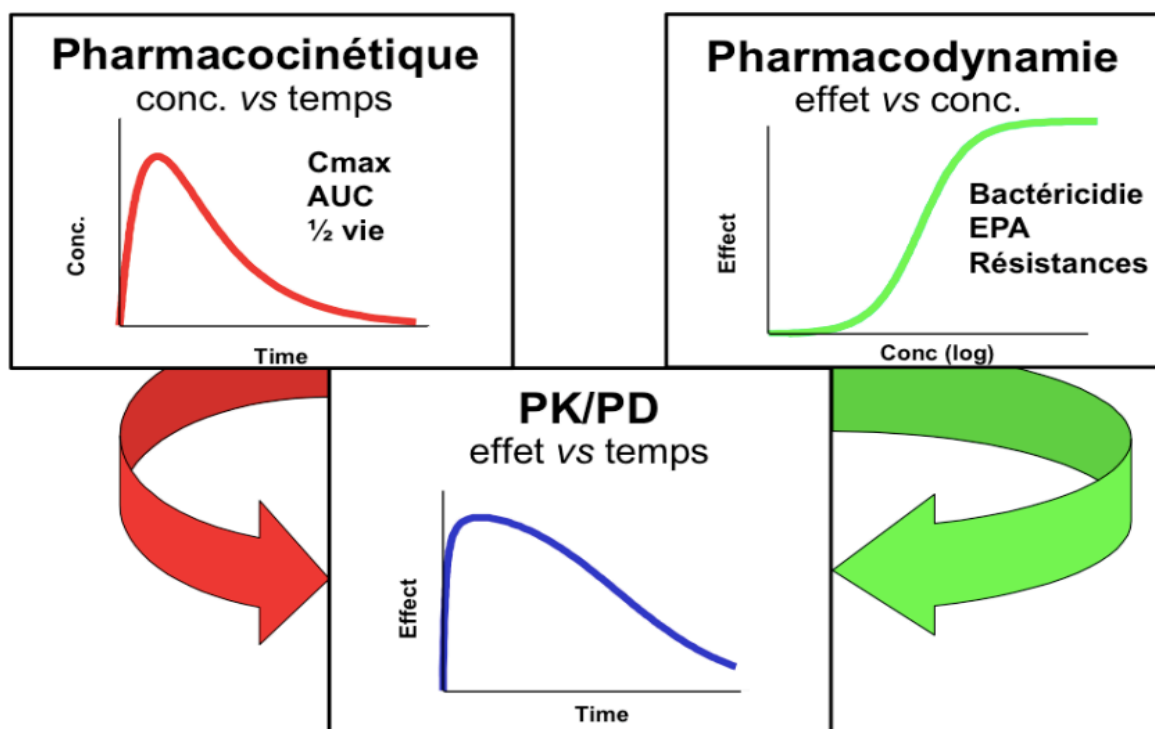


Figure 1 : *Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.*
 (D'après H. Derendorf, 2nd ISAP educational workshop, 2000)

Le rôle de la PK est de décrire la capacité à atteindre des concentrations libres suffisantes au niveau du site infecté.

Le rôle de la PD est de décrire la susceptibilité intrinsèque de la souche à l'antibiotique (CMI, résistance).

L'hyperperméabilité capillaire rencontrée au cours du SIRS a pour conséquence la formation d'un 3eme secteur, responsable d'une augmentation du volume de distribution (Vd). La gravité initiale du sepsis est corrélée à l'augmentation du Vd, de même que le remplissage (15).

L'hypoalbuminémie rencontrée chez 40% des patients de réanimation entraîne également une augmentation du Vd. Ces modifications impactent les molécules hydrophiles comme les β -lactamines. Des doses plus importantes sont alors nécessaires.

A la phase initiale du choc septique, certains patients développent une hyper clairance rénale définie par une clairance de la créatinine $> 130\text{ml/mn}$. L'administration de solutés de remplissage et d'agents inotropes positifs contribue également à l'augmentation du DFG. Cela entraîne une diminution de la demi-vie d'élimination des médicaments à élimination rénale.

A l'inverse, les patients peuvent développer une insuffisance rénale aiguë. La clairance rénale et plasmatique est alors réduite, exposant ainsi aux risques de surdosage en l'absence d'une adaptation des doses.

Quant aux patients bénéficiant d'une épuration extra-rénale (EER) ou d'une ECMO, il existe une grande variabilité des concentrations en médicament, à la fois infra- et supra-thérapeutiques.

Dans toutes ces situations, le STP des β -lactamines apparaît comme un outil pertinent permettant de surveiller l'atteinte des cibles thérapeutiques et d'optimiser la prise en charge du patient de soins critiques.

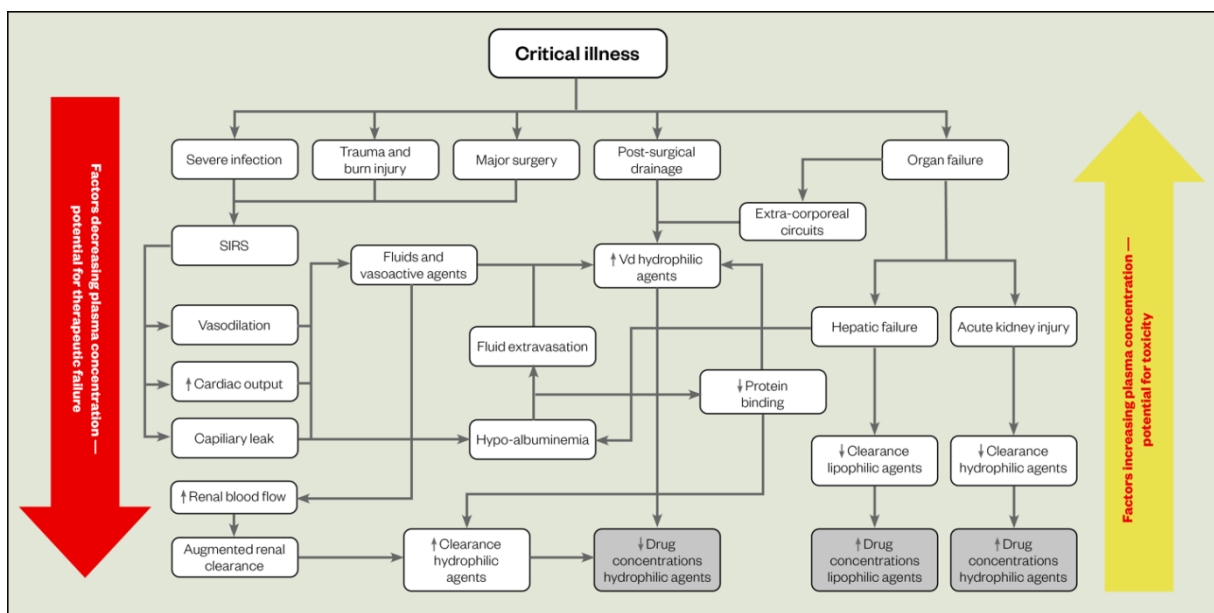


Figure 2 : Modifications physiopathologiques chez le patient de réanimation et leur impact PK/PD sur les antibiotiques.

(D'après Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*.

2014;77:3–11. doi:[10.1016/j.addr.2014.07.006](https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006))

6. La CMI

La CMI représente la concentration minimale inhibant la croissance microbienne. La CMI est étudiée pour mesurer la susceptibilité d'un germe à un antibiotique in vitro. Une CMI basse indique une bonne susceptibilité à l'antibiotique alors qu'une CMI élevée est en faveur d'une potentielle résistance à l'antibiotique. Les breakpoints cliniques classent les bactéries en phénotype sauvage, avec une forte sensibilité à un antibiotique et les bactéries au phénotype non sauvage ayant acquis des profils de résistance (se présentant comme résistant ou intermédiaire à l'antibiotique). Ces breakpoints sont élaborés chez des patients sans modifications de la PK. Ainsi chez les patients de réanimation, présentant des modifications de PK, les intervalles de l'ECOFF (epidemiological cut-off) (sensible (S), intermédiaire (I) et résistant (R)) ne sont pas toujours représentatifs des patients de réanimation.

En théorie, connaître la CMI permet au praticien de choisir l'antibiothérapie la plus optimale. Elle permet de définir l'exposition cible qu'une optimisation du schéma posologique antimicrobien devrait permettre d'atteindre.

En fonction de la CMI, il pourra :

- Changer d'antibiotique
- Poursuivre avec le même antibiotique mais avec des doses plus élevées.
- Poursuivre avec le même antibiotique mais avec des doses plus faibles.

La mesure de la CMI est simple à réaliser. Cependant cette mesure engendre un coût et nécessite du temps.

Elle possède néanmoins des limites qui sont à prendre en considération : sa valeur est donnée à 1 dilution près, elle reflète la bactériostase et non la bactéricidie. Elle n'intègre ni l'effet inoculum ni la concentration des mutants résistants.

La concentration de prévention des mutants résistants (CPM) est une grandeur non mesurable, supérieure à la CMI, en dessous de laquelle la sélection de mutants résistants au sein d'une population bactérienne est possible. Un inoculum important contient des sous-populations extrêmement minoritaires de mutants résistants. Lorsque les concentrations de l'antibiotique évoluent au-dessus de la CMI de la population « sauvage » de l'inoculum (sensible et majoritaire) et en dessous de la CPM ces derniers sont sélectionnés. Les concentrations de l'antibiotique doivent être supérieures au seuil de sensibilité des sous-populations les moins sensibles pour obtenir l'élimination de la totalité des bactéries de l'inoculum.

7. Le STP des β -lactamines en théorie

Afin d'avoir une concentration de β -lactamines fiable, certaines règles sont à respecter, que ce soit en phase pré-analytique, analytique ou post analytique.

Pour les β -lactamines administrées en continue, le prélèvement doit être réalisé à l'état d'équilibre, soit à 5 demi-vies. Cela correspond pour la plupart des β -lactamines à un prélèvement réalisé entre 24 et 48h, et avant 24h en cas de bolus (16).

En cas d'administration discontinue, le prélèvement doit être réalisé à la concentration résiduelle, soit juste avant la perfusion suivante.

En visant une cible $C_{min} > CMI$, la réalisation de plusieurs prélèvements est nécessaire.

Idéalement le dosage de l'antibiotique doit être réalisé dans le tissu infecté afin d'avoir une concentration tissulaire (à savoir le liquide pleural en cas de pleurésie purulente, le liquide broncho alvéolaire en cas de pneumopathie, le liquide péritonéal dans le cas d'une péritonite, le liquide cérébro-spinal dans le cas d'une méningite). Il n'existe pas de corrélation entre la concentration plasmatique de l'antibiotique et sa concentration tissulaire. Seule la fraction libre tissulaire des antibiotiques permet une action antimicrobienne (17).

Lors de la réalisation du prélèvement, les infirmières et médecins doivent prendre en considération la stabilité des β -lactamines. Une fois l'échantillon prélevé, il doit être transmis le plus rapidement au laboratoire de microbiologie. Les β -lactamines sont sujettes à une dégradation au fil du temps. Elles sont stables 3h à température ambiante, 24h si conservées au frigo à +3° et 7 jours si congelées à -20°(18)(19).

Les hôpitaux périphériques travaillant en grande partie avec les laboratoires extérieurs (principalement envoi au laboratoire des CHU de la région), et les délais de transport pouvant être longs, il est primordial de connaître cette notion de stabilité. Autrement les résultats seraient ininterprétables.

Les résultats doivent être rendus le plus rapidement possible afin de pouvoir adapter les posologies. Un délai de rendu inférieur à 12h serait idéal. Plus le délai s'allonge moins l'adaptation aura de conséquence clinique sur le patient. En effet avoir un rendu 48 à 72h après l'envoi du prélèvement, prélèvement lui-même réalisé 24h après l'initiation de l'antibiothérapie, n'aura plus d'impact sur la morbi-mortalité. Chez les patients présentant un choc septique, les premières heures d'antibiothérapie efficace sont cruciales (13).

Une fois le résultat obtenu, il est indispensable de savoir si celui-ci correspond à la fraction libre ou à la fraction totale de la β -lactamine mesurée. Seule la fraction libre est active. En face d'un résultat rendu en fraction totale, le praticien doit estimer la fraction libre. Pour cela il faut à la fois connaître le taux d'albumine plasmatique du patient ainsi que le taux de liaison à l'albumine de la β -lactamine souhaitée.

Les concentrations cibles minimales et maximales doivent être définies en fonction du germe identifié et de la β -lactamine utilisée. Les recommandations françaises suggèrent $4XCMI < C_{min} < 100fT < 8XCMI$ (16). D'autres recommandations proposent des $C_{min} < 100fT > CMI$ (13,20). Ces recommandations supposent donc avoir une identification bactérienne ainsi qu'une CMI mesurée pour un couple antibiotique/bactérie.

En cas d'absence de CMI mesurée, l'utilisation d'une CMI critique épidémiologique permet de couvrir l'ensemble des CMI des souches de phénotype sauvage. En Europe il s'agit de l'ECOFF. Dans cette situation, il est primordial de tenir compte de l'épidémiologie des bactéries communautaires ou hospitalières. Savoir quelles bactéries sont fréquemment rencontrées dans son service et connaître leurs profils de résistance permet de faire certes un pari, mais un pari plus objectif. Les recommandations préconisent de toujours choisir son antibiothérapie probabiliste en fonction de l'écologie locale (16,20).

Depuis plusieurs années, les recommandations françaises, européennes et internationales recommandent le monitoring des β -lactamines.

La SFAR a publié en 2018 des guidelines sur l'optimisation du traitement par β -lactamines chez les patients de réanimation. Elle suggère notamment que *'le suivi thérapeutique pharmacologique des β -lactamines soit réalisé chez l'ensemble des patients de soins critiques pour lesquels une variabilité pharmacocinétique est attendue et/ou ceux présentant des signes cliniques évocateurs d'une toxicité aux β -lactamines'*. En cas d'infection neuro-méningée, elle suggère que *'le suivi thérapeutique pharmacologique soit réalisé par un dosage des β -lactamines sur des échantillons sanguin et de liquide cérébro-spinal prélevés de manière contemporaine'* (16).

En 2020, la société européenne de médecine intensive et réanimatoire a recommandé l'usage du STP pour les β -lactamines en routine chez les patients de réanimation (20).

Tout récemment, la Surviving Sepsis Campaign a suggéré d'optimiser son antibiothérapie sur les objectifs PK/PD (13).

Les recommandations et les données de la littérature sont ainsi en faveur de l'utilisation du STP. Jusqu'à ce jour aucune enquête de pratique n'a été réalisée en France. Il reste actuellement des problématiques sans réponse concernant la faisabilité du STP des β -lactamines en pratique clinique.

Pour y répondre, nous avons réalisé une enquête de pratique nationale sur 221 réanimations. Elle a été conduite auprès des services de réanimation français de février 2021 à juillet 2021, réalisée à l'aide d'un questionnaire en ligne envoyé par mail (un questionnaire par réanimation). Cent dix-neuf réponses ont été obtenues (53,8%). La mailing list de l'enquête de pratique AMS-ICU ainsi que celle de l'association 'Azurea' ont été utilisées (21). Le questionnaire comportait 51 questions relatives aux sujets suivants : les caractéristiques des praticiens répondants, les méthodes d'administration des β -lactamines, l'accès au STP des β -lactamines, le délai de rendu des résultats et l'application des recommandations de la SFAR.

II. ARTICLE

Assessment of β -Lactam Therapeutic drug monitoring current practices in French ICUs in 2021: a nationwide cross-sectional survey

P. Tritscher¹, M. Delannoy¹, N. Agrinier^{2,3}, C. Roger⁴, M. Leone⁵, J. Dellamonica⁶, A. Charmillon⁷, N. Degand⁸, J. Scala-Bertola⁹, E. Novy^{1*}

¹Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Département d'Anesthésie-Réanimation Brabois, F-54000 Nancy, France

²Université de Lorraine, APEMAC, F-54000 Nancy, France

³CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Épidémiologie Clinique, F-54000 Nancy, France

⁴Département d'anesthésie-Réanimation Nîmes-Caremeau, F-30029 Nîmes, France

⁵Aix Marseille Université, APHM, Hôpital Nord, Service d'Anesthésie et de Réanimation, F-13015 Marseille, France

⁶Université Nice Côte d'Azur, CHU de Nice, Service de médecine Intensive Réanimation, Archet 1 CS 23079, F-06202 Nice, France

⁷Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Infectious Diseases Department, F-54000 Nancy, France

⁸Centre Hospitalier d'Antibes - Juan les Pins, Service de Biologie, F-06606 Antibes cedex, France

⁹Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, F-54000 Nancy, France

*Corresponding author. Tel: !33 383 15 74 37; Fax: !33 3 85 15 73 94; E-mail: e.novy@chru-nancy.fr

Abstract

Background: Current guidelines and literature support the use of therapeutic drug monitoring (TDM) to optimize β -Lactam treatment in critical care patients.

Objective: To describe the current practices of β -Lactam monitoring in French intensive care units (ICU).

Methods: A nationwide cross-sectional survey was conducted from February to July 2021 using an online questionnaire sent as an E-mail link to ICU specialists (one questionnaire per ICU).

Results: Overall, 119 out of 221 (53.8%) French ICUs participated. Eighty-seven (75%) respondents reported having access to β -Lactam TDM including 52 (59.8%) access on site. Plasma concentrations were available in 24 to 48h and after 48h for 36 (41.4%) and 26 (29.9%) respondents, respectively. Regarding results interpretation, most respondents (70.1%) reported not knowing whether plasma concentrations corresponded to the free or the total fraction of the β -Lactam. The other respondents reported the determination of the total fraction as the most usual practice (23%).

Conclusion: Despite a better access to β -Lactam TDM among French ICUs, TDM interpretation and time to results can still be improved.

Keywords: Therapeutic drug monitoring, β -Lactam antibiotic, critical care patients, PK/PD

Introduction

Widespread antimicrobial resistance (AMR) is one of the greatest public-health threats. Currently, 25,000 people die from resistant infections every year in Europe, and the WHO estimates that, without corrective measures, annual deaths due to AMR will reach 10 million a year by 2050 and will be one of the leading cause of death worldwide¹.

This last decade, antimicrobial stewardship programs (ASPs) have been developed to confront inappropriate antimicrobial use. Some core elements identified in successful ASPs include therapeutic drug monitoring (TDM), which is especially used in intensive care unit (ICU) patients. These patients are known to have impaired outcomes and increased risk of multidrug-resistant organisms. Indeed, ICU patients present many pathophysiological features that cause pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) specificities. Numerous studies have demonstrated that antibiotic plasma concentrations are variable and unpredictable in this population^{2,3}. In 2016 a French nationwide survey showed that only 21% surveyed physicians, including only infectious diseases specialists and intensivists, had access to β -lactam TDM⁴.

Since 2018, national and international guidelines have been published, supporting the use of β -Lactam TDM. The use of personalized dosing and TDM for β -Lactams in ICU patients have been recommended by the French Societies of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) and Anesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR)⁵. In 2020, the European Society of Intensive Care Medicine established a consensus statement on TDM in critically ill patients⁶. They recommend that TDM should be routinely performed when β -lactam antibiotics are used in ICU. The Surviving Sepsis Campaign also recommended optimizing dosing strategies of antimicrobials in sepsis or septic shock⁷.

Until now, there are only few data regarding TDM use in daily routine, especially in non-highly specialized centers. Thus, the main objective of this national survey was to describe TDM use for β -lactams in daily practice in French ICUs.

Materials and methods

Population and sampling

The target population was all French adult ICUs, whether medical, surgical or mixed. In France, no exhaustive list of intensivists is available. We relied on the mailing lists of the AMS ICU survey⁸ and of the ‘Azurea’ group (a task force including intensivists from several French hospitals created to facilitate the management of multicenter studies). We could identify contact details for 221 ICUs out of the 390 (53.8%) identified in France in 2012 and 2021^{9,10}.

The online questionnaire was sent by e-mail to one senior intensivist per ICU. In case of non-response at five weeks, a reminder was sent to this first intensivist. In case of non-response of the first intensivist at three-month, the questionnaire was sent to a second senior intensivist with two additional months to fill the questionnaire. In case both intensivists from the same ICU filled the questionnaire, only the first intensivist’ answers were considered. Finally, in case of non-response by e-mail after a five-month period, we called one of the two intensivists directly by phone to fill the questionnaire using directed interviews.

Data collection

Survey questions were crafted by a multidisciplinary group of experts, including intensivists, an infectious disease (ID) specialist, a clinical microbiologist, a clinical pharmacologist and an epidemiologist. The questionnaire included 51 questions (refer to the appendix to view the all questionnaire) exploring the following main topics: hospital, ICU, characteristics of respondents, methods of β -Lactam administration, β -Lactam TDM access, the time to results, TDM implementation and feedback about the SFAR and the SFPT recommendations. The topics concerning the SFAR and the SFPT recommendations were: the formula used for calculation of the creatine’s glomerular filtration rate, the awareness of the albumin blood rate, the awareness of the tissular diffusion , the surrogate MIC used, the timing of the first sample, the target used concerning the proportion of the dosing interval during which the free plasma concentration of B-Lactams is above a multiple (“k”) of the minimum inhibitory concentration (MIC) of the causative bacteria. Some questions were single-choice questions and other multiple-choice questions. There was also one open-ended question. The questionnaire was validated through an initial evaluation involving 14 intensivists who shared comments and suggestions based on understandability and relevance of the questions. Replies

to all questions were mandatory; the respondents who decided not to respond to one question could not continue the survey.

The ABS members are a multidisciplinary antimicrobial stewardship team that includes among its core members, when available, an infectious diseases physician and clinical pharmacist with infectious diseases training and an intensivist . Other important members of this team would optimally include a hospital epidemiologist, a clinical microbiologist, an information system specialist, and an infection control professional. This team organize staffs to discuss about infectious problems encountered in ICUs.

In accordance with French law, this survey did not need any ethics approval. Participation was voluntary and without compensation. Survey responses were kept completely anonymous.

Data analysis

Data were exported from the LimeSurvey® electronic platform to a Microsoft Excel® sheet. Characteristics of the sample were categorical variables, and were thus described using frequencies and percentages.

Results

Among the 221 contacted institutions, a response was obtained from 119 including six (5%) incomplete responses. The overall participation rate was 53.8% (figure 1).

Respondent characteristics

Sixty-three (52.9%) out of 119 respondents had more than 11 years of ICU practice. Seventy-four (62.2%) of the respondents had completed a one-year university degree on antibiotic therapy or infectious diseases, and 47 (39.5%) were considered as the most skilled practitioners of their teams for the infection management. Demographic characteristics of the respondents are reported in Table 1.

Access to TDM

Eighty-seven (75%) respondents reported having access to β -Lactam TDM and TDM was directly performed on site for 52.8% of them. TDM was available seven days per week in only 8 (6.9%) ICUs. It was limited to working days for 79 (68.1%) respondents. Plasma concentrations were available within 24-48h for 36 (41.4%) respondents, and in longer than 48h for 26 (29.9%) of them. Sixty-one (70.1%) respondents reported not knowing whether the plasma concentrations were free or total fraction of the β -Lactam.

Microbiological diagnosis

In the example of a Piperacillin/Tazobactam infusion used against an identified extended spectrum β -lactamase (ESBL) bacteria, most respondents (42.6%) reported that the minimum inhibitory concentration (MIC) value to be available upon request whereas 28.7% of the respondents declared MIC was systematically available.

In addition, the MIC was obtained before 24h for 11 (22.4%) respondents and with a delay of 24h to 48h for 31 (63.3%) respondents. In case of determined MIC and piperacillin concentration, the results were mostly available after 72h for 37 (44.0%) respondents.

ICU organization and multidisciplinary ABS teams

Eighty-one (69.1%) respondents had multidisciplinary staffs organized in their ICU. Among the ABS team members interacting with intensivist, infectious disease specialists (n = 62,

76.5%) and microbiologists (n = 62 (76.5%) were the most represented, whereas pharmacists were involved in 27 (33.3%) cases. Twenty-six (21.8%) respondents prescribed antibiotics via an electronic software and 87 (73.1%) reported having access to specific epidemiological antibiotic resistance to data specific to their ICU at least once a year.

Administration of β -Lactams

Among β -Lactams, ceftazidime was most frequently administered in continuous infusion for 86 (72.9%) respondents. In case of continuous infusion, 94 (79.7%) and 90 (78.3%) respondents reported administering a loading dose of ceftazidime and piperacillin/tazobactam, respectively.

Implementation and feedback of the SFAR's and the SFPT's recommendations⁵

Eighteen (20.9%) respondents reported using systematically β -lactam TDM. Indications were renal failure and renal replacement therapy for 56 (64.1%) and 50 (58.1%) respondents, respectively.

When the MIC was not available, 40 (47.1%) respondents reported that a surrogate target MIC based on intervals concentration targets published in the SFAR recommendations (worst-case scenario based on the epidemiological cut-off value (ECOFF)) was used.

Regarding the pharmacodynamic targets for efficacy, trough concentration C_{min} exceeding a multiple "k" of the pathogen MIC during the entirety of the dosing interval (100% $fT > k * MIC$) was the most frequently used amongst the respondents (n = 62, 72.9%).

Perception of TDM usefulness

Seventy-seven (71.3%) and 62 (57.4%) respondents strongly agreed that TDM is useful to prevent under-dosing and toxicity, respectively. In contrast, six (5.2%) respondents found TDM not useful.

The 2018 SFAR and SFPT guidelines were known by 76.3% of the respondents, and 43% reported a change their antimicrobial daily practice based on these guidelines.

Forty-one (38.6%) respondents reported using β -Lactams plasma concentration monitoring as recommended by these guidelines. Respondents who reported not using TDM as often as recommended (n = 67, (58.8%) disclosed a prolonged turnaround time for obtaining antibiotics concentrations (n = 35, 52.2%).

Discussion

To our knowledge, this national survey is the first study focusing on how β -Lactam TDM is perceived in the daily clinical practice by our respondents. This survey identified the substantial barriers that still exist in limiting the use of β -Lactam TDM. Among these challenges, a too long time to results and TDM interpretation were the most reported.

TDM Access

Access to β -Lactam TDM has significantly increased these last five years. Indeed, in the 2016 French survey, TDM was available for only 21% of the respondents, whereas in our study more than 75% of respondents may have an access to TDM⁴. Among these, more than the half has TDM available on-site. In Australia and Germany, 6% and 17% of the ICU had β -Lactam TDM routinely performed during in routine^{11,12}

Nevertheless, its daily enforcement remains complex. As previously described, the antibiotic plasma concentrations were not available before 24 hours for the majority of respondents. A considerable time lag of 24 to 48h or more was also noted in other surveys between plasma sampling and results reporting¹¹⁻¹³. This turnaround time was much longer if the sampling were sent to an external laboratory. Inevitably, this specific point limits the clinical interest of TDM impeding the dose adjustment of β -lactam antibiotics in the first critical 24-hour period⁷.

TDM interpretation

Current guidelines on β -lactam TDM encourage the use of free concentration. In our study, 70% of respondents did not know which antibiotic fraction - free or total - was determined in their hospital. The other respondents reported the determination of the total fraction as the most usual practice. Indeed, the methods currently described to determine the free fraction of β -Lactam antibiotics and especially *equilibrium* dialysis cannot always be easily transposed in routine practice. In addition, these methods may lengthen time to results for antibiotic plasma concentrations. In this case, the total drug concentration has to be converted in free estimated concentration taking into account the percentage of protein binding of each considered β -Lactam and possibly also the serum albumin concentration^{3,14}. This specific point could be facilitated by an effective cooperation between clinical pharmacists and intensivists. Nevertheless, in routine, based on our survey, this cooperation seems ineffective.

The other challenge is the choice of the appropriate susceptibility threshold. This choice is critical since it allows to prevent the rapid emergence of antimicrobial resistance, which may result from an insufficient drug exposure¹⁵. However, the current thresholds are conflicting. Indeed, if French guidelines recommend a free through concentration (C_{min}) between 4 to 8-fold the MIC value, the European guidelines along with the 2021 Surviving Sepsis Campaign recommended a C_{min} greater than MIC value^{5,6}. In routine, this choice is complex since the MIC value is most of the time either unavailable at the time of antibiotic administration. The unavailability or the limited availability of MIC value was also reported in other studies resulting in the use of a surrogate MIC value^{3,11,12,16,17}. As reported by the SFAR and the SFPT recommendations, most of the studies proposed the use of the epidemiological cut-off (ECOFF) in absence of determined MIC value. And that means an identification of the causative bacteria or to draws on a target bacteria.

The complexity of β -Lactam TDM interpretation may explain the lack of success of randomized controlled trial (RCT) assessing the effect of TDM on clinical outcomes¹⁸. Encouragingly, the DOLPHIN study, a RCT multicenter in progress in Netherlands was designed to assess efficacy and cost effectiveness of β -Lactam and fluoroquinolone TDM with the primary outcome of ICU length of stay and ICU survival as secondary outcome¹⁹.

In fact, only a few is known on the tissue β -Lactam concentrations. Indeed, if guidelines support to collect concomitantly blood samples and infectious site fluids, only one third of the respondents used infectious site samples. Thus, if the number of data about plasma β -Lactam TDM increased drastically during the last decade, it is not the case for tissue β -Lactam TDM. Besides only a few respondents (11,8%) reported systematically taking into account the tissular diffusion. Distribution studies of β -Lactams in tissues should be supported to define tissular PK/PD targets. Indeed it is the β -Lactam concentration at the infectious site that is relevant.

Targets also take into account the heterogenous PK variables in ICU patients. These patients can develop an acute kidney injury, an augmented renal clearance or require renal replacement therapy (RRT) or extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO). All these situations require dosing adaptation^{20,21}. However there are no standardized algorithm for these adaptations²².

Currents tools for TDM interpretation

This survey highlights the mismatch between guidelines and routine practices.

To facilitate the use of TDM, multidisciplinary staffs meetings can be organized⁸. In this survey, multidisciplinary meetings were organized with ABS teams but pharmacists were poorly represented. It sharply opposites to the Australian situation where pharmacists and pharmacologists are the cornerstone of TDM interpretation in the ICU¹¹. The SSC emphasized also their important role⁷. Through their knowledge about pharmacological concepts and PK/PD concepts, the clinical pharmacists should be included in the ABS team²³. This study points out also the need for a close collaboration between intensivists and microbiologists²⁴. Specific MIC determinations protocols should be set up in order to provide a systematic availability of MIC for antibiotic treatments in ICU. Besides, electronic software may facilitate the interpretation of TDM. In Australia, they are developed in 51% of surveyed hospitals¹¹. It sharply opposites to our survey findings where software diffusion is still limited. The benefit of electronic software, as compared with standard TDM processes includes simplification of process for assessing the PK-PD variables in ICU patients^{25,26}. Currently, the solution of a nomogram could probably be an easy alternative approach to optimize therapy although only few data were available and validated^{27,28}.

Strengths and limitations

Our study has some limitations. The survey presents a risk of selection bias, as not all French ICUs were surveyed (119 out of the 390 registered in 2021)¹⁰. Hence, the TDM access was certainly over-estimated because 58% of the respondents came from university hospitals. Indeed, Pharmacology laboratories performing antibiotic dosages are located in university hospitals. In other public hospitals and private hospitals access to TDM are probably lower, especially for β -Lactam TDM necessitating chromatographic methods usually coupled with tandem mass spectrometry. Moreover, in the ICUs surveyed, the respondents might be the most interested in ABS, and this could have led to another selection bias. Measurement bias existed also as some questions concerning availability of β -Lactam TDM were not interpreted in the same way. As for any self-reported data, there is also a risk of social desirability bias. It is therefore possible that our results present a more optimistic picture than reality.

Conclusion

Access to β -Lactam TDM has increased among French ICUs. Nevertheless, despite the higher access and the publication of national and international guidelines, β -Lactam TDM remains poorly used. The two major barriers reported here were the β -Lactam TDM interpretation and the time to results. Interpretation could be improved by conducting PK/PD studies for defining efficient doses at infection site. Delay could be shortened by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMS) analysis systems coupled with fully automated sample preparation module, although this represents an additional cost.

Figure 1. Flow chart.

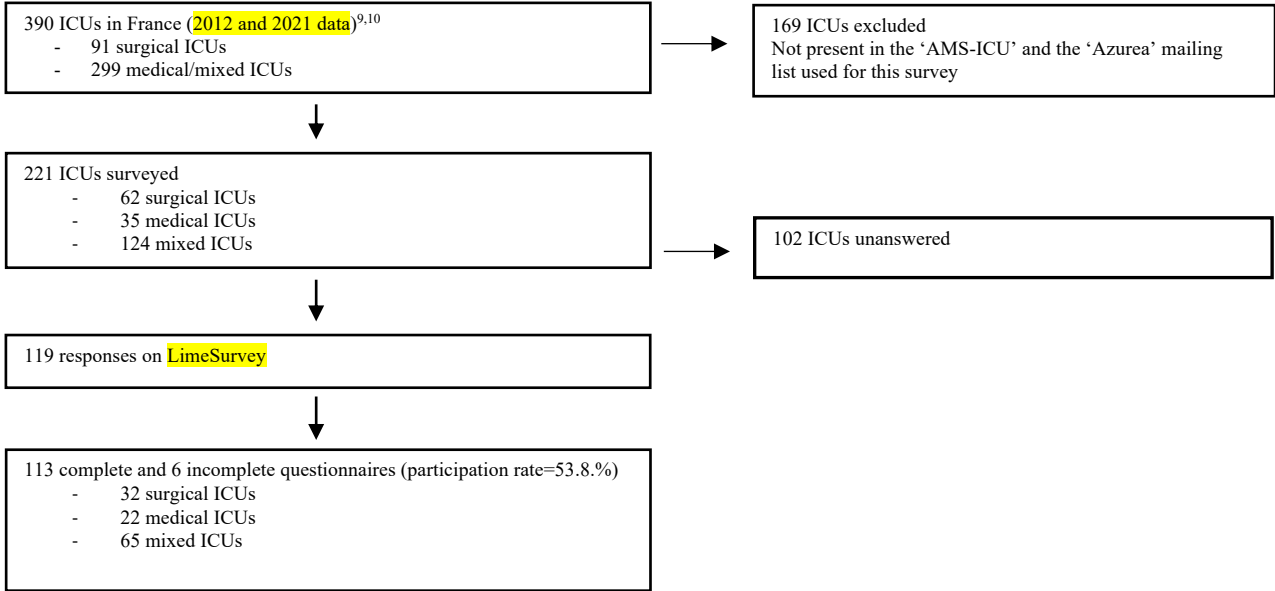


Table 1. Characteristics of the respondents (N=119)

Characteristic	n(%)
Male gender	95(79.5)
Age (years)	
< 30	2 (1.7)
[30-40[48 (40.3)
[40-50[36 (30.3)
[50-60[18 (15.1)
>= 60	15 (12.6)
Experience as a senior physician in ICU	
Less than 2 years	13(10.9)
between 2 and 5 years	21 (17.6)
between 6 and 10 years	22 (18.5)
more than 11 years	63 (52.9)
Type of structure where she/he works	
University hospital	70 (58.8)
Non-university public hospital	3 (46.1)
Non-for-profit private hospital	2 (1.7)
Private hospital	6 (5)
Type of ICU where she/he works	
Mixed	65 (54.6)
Surgical	32 (26.9)
Medical	22 (18.5)
Champion intensivist for infection management	47 (39.5)
Specific training on antibiotic therapy and infection management	
University degree	74 (62.2)
Practical experience in an ID department	20 (16.8)
None	38 (31.9)
Other	5 (4.2)

ID : Infectious disease

Table 2. ICU organization and ABS team members

	<i>n/N (%)</i>
Organization of multidisciplinary staffs	81/119 (69.1)
Staff frequency	
Once a week	55/81 (67.9)
Medical specialties participating in the staff	
ID Specialists	62/81 (76.5)
Microbiologists	62/81 (76.5)
Pharmacists	27/81 (33.3)
Hygienists	15/81 (18.5)
Other(s)	2/81 (2.5)
Availability of an antibiotic leader	
During working day	65/119 (54.6)
Every day, including weekends	47/119 (39.5)
No	6/119 (5)
Medical specialties of the antibiotic leader	
ID specialist	98/112 (87.5)
Pharmacist	1/112 (0.9)
Microbiologist	8/112 (7.1)
Intensivist	11/112 (9.8)
Presence of a pharmacist	
During working days	35/87 (40.7)
Every days	4/87 (4.7)
No	38/87 (44.2)
Usefulness perceived of a pharmacist	
Totally useful	14/39(35.9)
Quite useful	12/39 (30.8)
Quite useless	11/39 (28.2)
Totally useless	2/39 (5.1)
Usefulness perceived of a microbiologist	
Totally useful	33/94 (35.1)
Quite useful	33/94 (35.1)
Quite useless	25/94 (26.6)
Totally useless	3/94 (3.2)
Presence of a microbiologist	94/115 (81.7)
Antibiotic prescription guidelines	
ICU specific guidelines	86/93 (92.5)
Common use of software to help with antibiotic prescription	26/119(21.8)
Access to local bacterial resistance epidemiological indicators at least once a year	
ICU specific data	87/119 (73.1)

ABS : antibiotic stewardship; ID : infectious disease

Table 3. Access to TDM

	<i>n/N (%)</i>
Availability of β -lactam TDM	
During working days	79/116 (68.1)
During weekends and at night	8/116 (6.9)
Not available	28/116 (24.1)
Not known	1/116 (0.9)
TDM is available on site	
Yes	52/87 (52.8)
No, in an external laboratory	35/87 (40.2)
Plasma levels are obtained from	
The total fraction	20/87 (23)
The free fraction measured	5/87 (5.7)
The free fraction calculated	1 /87(1.1)
Not known	61/87 (70.1)
Delay in obtaining the results	
< 12h	10/87 (11.5)
Systematically between 12 and 24h	15/87 (17.2)
Between 12 and 24h, on request only	7/87 (8)
24 - 48 h	36/87 (41.4)
> 48 h	26/87 (29.9)
Not known	2/87 (2.3)
Other biological samples used for TDM	
In CSF (CerebroSpinal Fluid)	32/87 (36.8)
In ELF (Epithelial Lung Fluid)	3/87 (3.4)
In Peritoneal fluid	3/87 (3.4)
Only for a research purpose	11/87(12.6)
β -Lactam which can be dosed	
Amoxicillin	48/87(55.2)
Oxacillin	35/87(40.2)
Cloxacillin	38/87(43.7)
Cefepim	51/87 (58.6)
Cefotaxime	47/87(54)
Ceftazidime	55/87(63.2)
Meropenem	39/87(44.8)
Imipinem	38/87(43.7)
Piperacillin/Tazobactam	51/87(58.7)
None of these	22/87(25.3)
Not known	5/87 (5.7)

Table 4. Feedback of the SFAR's recommendation

	<i>n/N (%)</i>
While performing a β -Lactam dosing, use of the UxV/P formula for calculation of the creatine's clearance	
Never	33/115 (28.7)
Patients who routinely have β -Lactams TDM performed	
All ICU patients	18/87 (20.9)
Septic shock	39/87 (45.3)
RRT	50/87 (58.1)
Renal failure or ARC	56/87 (65.1)
Check of the albumin blood rate	
Never	52/86 (60.5)
In case of unknown MIC, the free plasma level target of B-Lactams is based on	
The local bacterial resistance ecology and the ECOFF	22/85 (25.9)
Intervals concentration targets published in the SFAR recommendations	40/85 (47.1)
Other	23/85 (27.1)
The tissular diffusion is take into account	
Always	10/85(11.8)
Often	33/85 (38.8)
Rarely	25/85 (29.8)
Never	17/85 (20)
In case of a continuous infusion, a determination of plasma β -Lactams concentration is performed	
Before 24h (no)	83/85(97.6)
Before 24h only if a loading dose is used (no)	79/85(92.9)
Between 24h and 48h (yes)	59/85(69.4)
After changing the dose (no)	46/85(54.1)
In case of a treatment failure (underdosing suspicion) or a toxicity suspicion	57/85 (67.1)
In case of a discontinuous infusion, a determination of plasma β -Lactams concentration is systematically performed	
Before 24h (no)	84/85(98.8)
Between 24h and 48h (pic concentration) (no)	77/85 (90.6)
Between 24h and 48h (residual concentration) (yes)	66/85(77.6)
Time of the dosing interval with a free β -Lactams plasma concentration above a multiple ("k") of the (MIC) of the causative bacteria is	
100% fT> k*MIC	62/85 (72.9)
70% fT> k*MIC	13/85 (15.3)
50% fT> k*MIC	1/85 (1.2)
Not known	9/85 (10.6)
Intended goals of the TDM	
To improve efficacy	
Always	31/87 (35.6)
To prevent toxicity	
Always	26/87 (29.9)
TDM practice	
A systematic use	33/87 (38.4)
Occasionally	53/87 (61.6)
In case of discontinuous renal replacement therapy, TDM is systematically performed	
At the beginning of the first RRT	7/87 (8.1)
At the end of the first RRT	8/87 (9.3)
Before the next RRT	32/87 (37.2)
Never	8/87 (9.3)
I do not use discontinuous replacement therapy	35/87 (40.7)
Other	5/87 (5.7)

RRT : Renal replacement therapy; ARC : augmented renal clearance; MIC : minimal inhibitor concentration; ECOFF : epidemiological cut-off value

References

1. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm* 2016; **23**: 245–7.
2. Roberts JA, Roger C, De Waele JJ. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. *Intensive Care Med* 2019; **45**: 715–8.
3. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, *et al.* Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; **73**: 3087–94.
4. Charmillon A, Novy E, Agrinier N, *et al.* The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clinical Microbiology and Infection* 2016; **22**: 625–31.
5. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, *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* 2019; **23**: 104.
6. The Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), *et al.* Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 1127–53.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; **47**: 1181–247.

8. Delannoy M, Agrinier N, Charmillon A, *et al.* Implementation of antibiotic stewardship programmes in French ICUs in 2018: a nationwide cross-sectional survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2019; **74**: 2106–14.
9. Annane D, Diehl J-L, Drault J-N, *et al.* Démographie et structures des services de réanimation français (hors réanimation chirurgicale): état des lieux. *Réanimation* 2012; **21**: 540–61.
10. Ehrmann S, Guitton C, Aissaoui N, Terzi N, Capellier G, Vinsonneau C. Collège des Enseignants de Médecine Intensive Réanimation. : 46.
11. Sandaradura I, Alffenaar J, Cotta MO, *et al.* Emerging therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in Australian hospitals: Availability, performance and barriers to implementation. *Br J Clin Pharmacol* 2021: bcp.14995.
12. Liebchen U, Paal M, Scharf C, *et al.* The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *Journal of Critical Care* 2020; **60**: 260–6.
13. Imani S, Alffenaar J-W, Cotta MO, *et al.* Therapeutic drug monitoring of commonly used anti-infective agents: A nationwide cross-sectional survey of Australian hospital practices. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; **56**: 106180.
14. Jager NGL, van Hest RM, Xie J, *et al.* Optimization of flucloxacillin dosing regimens in critically ill patients using population pharmacokinetic modelling of total and unbound concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020; **75**: 2641–9.
15. Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Therapeutic Drug Monitoring* 2021. Available at: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/9000/Therapeutic_Drug_Monitoring_of_Antibiotics_.98594.aspx. Accessed December 9, 2021.
16. Leon L, Guerci P, Pape E, *et al.* Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of b-lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study. : 6.

17. Richter DC, Frey O, Röhr A, *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.
18. Hagel S, Bach F, Brenner 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. *Intensive Care Med* 2022; **48**: 311–21.
19. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, *et al.* The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020; **20**: 57.
20. Matusik E, Lemtiri J, Wabont G, Lambiotte F. Beta-lactam dosing during continuous renal replacement therapy: a survey of practices in french intensive care units. *BMC Nephrol* 2022; **23**: 48.
21. Matusik E, Boidin C, Friggeri A, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy or Intermittent Hemodialysis: A Critical Review. *Therapeutic Drug Monitoring* 2021. Available at: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/9000/Therapeutic_Drug_Monitoring_of_Antibiotic_Drugs_in.98591.aspx. Accessed December 9, 2021.
22. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 101–8.
23. Abdulla A, van den Broek P, Ewoldt TMJ, Muller AE, Endeman H, Koch BCP. Barriers and Facilitators in the Clinical Implementation of Beta-Lactam Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Critical Review. *Therapeutic Drug Monitoring* 2022; **44**: 112–20.
24. Shipkova M, Jamoussi H. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs: The Role of the Clinical Laboratory. *Therapeutic Drug Monitoring* 2022; **44**: 32–49.

25. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; **62**: e01008-18.
26. Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? *Pharmaceutics* 2020; **12**: 638.
27. Williams P, Beall G, Cotta MO, Roberts JA. Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents* 2020; **55**: 105837.
28. König C, Grensemann J, Czorlich P, Schlemm E, Kluge S, Wicha SG. A dosing nomograph for cerebrospinal fluid penetration of meropenem applied by continuous infusion in patients with nosocomial ventriculitis. *Clinical Microbiology and Infection* 2022: S1198743X2200091X.

III. DISCUSSION

1. Discussion

Cette enquête de pratique est la première à réaliser un état des lieux de l'utilisation clinique quotidienne du monitoring des β -lactamines dans les réanimations françaises. Les résultats mettent en lumière les principaux problèmes rencontrés par les praticiens sur le terrain. Les deux principaux problèmes étant : les difficultés d'interprétation du STP et le rendu des résultats trop long.

L'accès au STP des β -lactamines a considérablement augmenté ces dernières années. Vingt-et-un pourcents des praticiens y avaient accès en 2016, contre 75% aujourd'hui (22). Une enquête récente, réalisée en Australie, retrouvait un accès au monitoring des β -lactamines sur site dans seulement 6% des hôpitaux (9). Cela fait de la France, d'après les quelques données existantes, le pays avec le meilleur accès.

Le STP reste pourtant peu utilisé par les praticiens. Dans notre enquête de pratique, seulement 45,3% des praticiens pratiquaient un monitoring des β -lactamines chez les patients en choc septique. Plus de la moitié des praticiens reportaient ne pas pouvoir monitorer les β -lactamines comme recommandé par la SFAR, avec comme motif principal, le rendu des résultats trop long. Dans les réanimations bénéficiant d'un laboratoire sur site (principalement les CHU), les résultats des dosages sont obtenus la plupart du temps entre 24 et 48h. Les CH, quant à eux, envoient leurs prélèvements dans des laboratoires externalisés (principalement les CHU de la région), ce qui majore d'autant plus ce délai. Avec le transport des échantillons, il faut compter un rendu des résultats avoisinant les 72h. Dans notre étude 41,4% des répondants avaient les résultats entre 24 et 48h et 29,9% au-delà de 48h. De plus les dosages étaient rarement réalisés la nuit, les week-ends et les jours fériés (6,9%).

A ce problème, se rajoute la complexité de l'interprétation du STP en pratique courante. Malgré le fait que, dans notre enquête, la plupart des praticiens avaient une formation en antibiothérapie, un mésusage du monitoring existait. Nous ne savons cependant pas si les formations réalisées comportaient la pratique du STP ou non.

Les récentes recommandations suggèrent l'utilisation de la concentration libre de la β -lactamine. Or, une grande majorité de praticiens (70,1%) ne savaient pas si les résultats des dosages obtenus représentaient la fraction libre ou totale de l'antibiotique. Le restant des

praticiens rapportait avoir des résultats rendus le plus souvent en fraction totale (23%) alors que seulement 5,3% avait une fraction libre mesurée. Ces résultats s'expliquent par le fait que les techniques de mesures comme l'équilibre dialyse nécessaire à la mesure de la fraction libre ne peuvent pas être utilisées en pratique courante du fait de leur coût. D'autant plus qu'elles augmenteraient le délai de rendu des résultats (technique plus longue). Quand un praticien reçoit un résultat rendu en fraction totale, il est indispensable de calculer la fraction libre. Pour ce faire, il est nécessaire de connaître l'albuminémie du patient ainsi que le pourcentage de liaison à l'albumine de la β -lactamine utilisée. Néanmoins dans notre enquête seule une faible proportion de praticiens (1,2%) réalisait une albuminémie de façon systématique.

Les concentrations cibles à définir restaient floues. Les recommandations elles-mêmes varient entre des concentrations $C_{min} > CMI$ et $100fT$ entre 4 et 8X la CMI (13,16,20). Les articles scientifiques sont nombreux à ce sujet ; les cibles thérapeutiques variant également d'un article à un autre. Certains auteurs retrouvent une mortalité plus élevée chez les patients aux cibles $100fT > 4XCMI$ et suggèrent ainsi de ne pas dépasser cette cible-là (23). L'étude de Scharf avait séparé les patients en 3 groupes. Le 1^{er} groupe avec des cibles $C_{min} > CMI$, le 2^{ème} groupe $CMI > C_{min} > 4XCMI$ et le 3^{ème} groupe $C_{min} > 4XCMI$.

Lorsque les cibles étaient de $100fT > CMI$, il était observé une résolution plus rapide du choc septique. A l'inverse en cas de cibles supérieures à 4 fois la CMI, une surmortalité était objectivée (24).

Chiriac et al., en utilisant des cibles de 4 à 8 fois les breakpoints de L'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing's) retrouvaient 24% de concentrations plasmatiques supérieures au seuils thérapeutiques (25).

Les cibles recommandées se basent toutes sur une CMI mesurée. Pourtant dans notre enquête cette CMI était rarement disponible, et si elle l'était, elle ne l'était que dans délai de 24 à 48h (63,3%). Nos résultats sont extrapolables aux autres données de la littérature. Dans la plupart des articles sur le STP des β -lactamines, la CMI n'était pas disponible et des breakpoints étaient utilisés (26–28).

Les concentrations tissulaires quant à elles étaient peu réalisées. Seulement 11,8% des praticiens prenaient en compte la diffusion tissulaire. Le LCR était le fluide où les dosages d'antibiotiques étaient le plus fréquent après le plasma, mais cela ne concernait que 36,8% des répondants.

Les problèmes rencontrés sur le terrain expliquent le scepticisme des praticiens pour le STP des β -lactamines dans leur pratique quotidienne.

Cela d'autant plus que, jusqu'à ce jour, aucune étude suffisamment puissante n'a montré de supériorité en termes de survie et d'impact économique.

Dans la littérature, il existe très peu d'essais randomisés contrôlés. Les deux premiers datent de 2014 et de 2015. L'étude de De Waele et al. comprenait 41 patients. Elle a montré une différence significative ($p= 0,007$) de 58% versus 16% dans l'obtention des concentrations cibles $C_{min} fT > 4XCMI$ entre le groupe STP et le groupe contrôle (27). L'étude de Bruck Sime, réalisée sur 32 patients, retrouvait des concentrations cibles $C_{min} fT > CMI$ plus souvent atteintes après le 3^{ème} STP dans le groupe STP (73% vs 7%). Cependant il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de durée de fièvre, qui est un critère de jugement discutable.

Un essai contrôlé randomisé est actuellement en cours. Il a pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'utilisation du STP des β -lactamines et des fluoroquinolones chez les patients de réanimation. Le critère de jugement principal étant la durée de séjour en réanimation et parmi l'un des critères de jugement secondaire, la survie (29).

Le plus récent essai a été réalisé chez 249 patients en choc septique. Il n'a pas prouvé de bénéfice à l'adaptation des dosages de la piperacilline/tazobactam (guidée par STP) chez les patients en choc septique par rapport à un dosage fixe (sans STP). Les concentrations cibles plasmatiques de fraction libre de piperacilline étaient définies comme $4X >$ à la CMI de l'agent pathogène responsable du sepsis. En cas d'antibiothérapie probabiliste, l'ECOFF de *Pseudomonas Aeruginosa* (soit 16mg/l) publié par l'EUCAST était utilisé. Les résultats ont montré qu'en cas d'antibiothérapie probabiliste la concentration cible à J1 n'était atteinte que pour 1/3 des patients, sans impact défavorable en terme de morbi-mortalité (30). Cela laissant supposer que les bactéries rencontrées dans cette étude avaient des CMI basses, et que les sous-dosages supposés n'en étaient pas.

Cette étude reflète bien toute la complexité du STP en pratique clinique. Le fait de se baser sur des « cut-off » et de ne pas avoir la CMI expose au risque de surdosage.

Entre les problèmes de prélèvements, de transport, de délai de rendu des résultats, de fraction totale, de CMI, de cibles, il existe un réel mésusage. Le décalage entre le STP en théorie et le STP en pratique est majeur.

2. Perspectives

Continuer à appliquer le STP comme il est utilisé actuellement, semble obsolète. Des outils d'aide à l'interprétation du STP ainsi que des solutions humaines et financières doivent être mise en place pour être le plus efficient possible.

Afin d'obtenir un rendu des résultats plus rapide (à la fois de la concentration de l'antibiotique et de la CMI), il serait nécessaire d'avoir des microbiologistes sur place 24h/24, 7 jours sur 7 ainsi que des techniques de mesure plus rapides. Actuellement, les analyses se font par série, c'est à dire qu'il faut attendre d'avoir suffisamment de prélèvements à analyser pour lancer les dosages. Ce problème étant purement financier, la capacité à faire des dosages ponctuels est une perspective d'avenir.

Médecins spécialistes des maladies infectieuses, microbiologistes et pharmaciens cliniciens sont les pierres angulaires de l'équipe du STP, assurant la mise en place d'un traitement approprié ainsi que son suivi. Le microbiologiste est un membre essentiel de l'équipe d'optimisation de la dose, car la CMI joue un rôle clé dans l'ajustement des schémas posologiques. Chez les patients présentant une PK significativement altérée, l'ajustement de la dose peut ne pas être nécessaire si la CMI est basse. Une relation étroite avec le microbiologiste local peut faciliter l'obtention de ces informations ainsi que l'interprétation des résultats de CMI par rapport aux breakpoints cliniques.

La présence de pharmaciens cliniciens au sein des réanimations et leur collaboration avec les réanimateurs, peut également être une perspective d'avenir. Par leurs connaissances plus poussées en termes de pharmacodynamie et pharmacocinétique, ils ont une place centrale quant au bon déroulement de l'interprétation du STP et quant aux adaptations des dosages. Notre enquête retrouvait une faible proportion de pharmaciens dans les antibiostewardship (ABS) team en France. A l'opposé, en Australie, les pharmaciens cliniciens sont présents au quotidien dans les réanimations et s'occupent intégralement de la gestion du STP (9).

Les dernières pistes d'amélioration de l'usage du STP reposent sur l'utilisation de modélisations et de logiciels (softwares).

Très utilisés dans d'autres pays comme l'Australie, les logiciels restent peu utilisés en France, notamment car peu sont validés. Fondée sur des probabilités conditionnelles, l'approche bayésienne comporte trois étapes : l'estimation a priori de la probabilité de distribution des paramètres pharmacocinétiques d'un individu avant l'administration de l'antibiotique en fonction de son comportement chez des patients antérieurs, le recueil de la concentration du médicament après administration, l'estimation corrigée a posteriori de la probabilité de distribution des paramètres pharmacocinétiques d'un individu en fonction de la concentration mesurée. Pour individualiser les doses, le logiciel doit également inclure différentes cibles en fonction des sites infectieux et des populations, la CMI et l'écologie locale, mais aussi l'historique des doses, les seuils de toxicité, les caractéristiques du patient (âge, poids, fonction rénale, gravité de l'infection, immunodépression ...) et le résultat du dosage sérique. Des modèles PK/PD doivent être développés au préalable pour chaque couple antibiotique/sous-groupe de population. Cela peut représenter un domaine d'expertise pour un pharmacien hospitalier. Heil et al., en utilisant le logiciel ID-ODS (Optimum Dosing Strategies) retrouvaient l'obtention de concentrations de β -lactamines plasmatiques efficaces dans 98% des cas (31).

Devant la complexité de l'élaboration de ces logiciels et la nécessité d'établir au préalable des modélisations dans chaque sous-populations rencontrées dans les services de réanimation, l'utilisation de nomogrammes semble être une alternative plus simple. Des études sont nécessaires pour valider cet outil et son impact clinique (32). Récemment, König et al. ont par exemple élaboré un nomogramme sur la pénétration du méropénème dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) (33).

3. Conclusion

Malgré une augmentation de l'accès au STP des β -lactamines dans les réanimations françaises, son utilisation en pratique quotidienne reste complexe. Les deux principaux problèmes rencontrés par les réanimateurs sont l'interprétation clinique du STP associée à un rendu des résultats des concentrations trop long.

De nombreuses études ont été publiées ces dernières années. Beaucoup ont prouvé l'amélioration de l'atteinte des concentrations cibles souhaitées. Cependant, jusqu'à présent, aucune d'entre elles n'a montré de supériorité quant à l'utilisation du STP des β -lactamines sur des résultats forts comme la mortalité.

Devant l'absence de nouvelles molécules sur le marché et l'augmentation des résistances bactériennes, il semble cependant essentiel de poursuivre l'optimisation du traitement par β -lactamines. L'utilisation de logiciels associée à des techniques de dosages plus rapides, ainsi qu'une collaboration avec les pharmaciens cliniciens sont des clés pour le futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. févr 2022;399(10325):629-55.
2. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm*. juill 2016;23(4):245-7.
3. Résistance aux antibiotiques [en ligne]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
4. Cattoir PV. Epidémiologie et mécanisme de la résistance des principales BMR en 2019. :48.
5. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [en ligne]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
6. Mahieu R, Dubée V. Nouveaux antibiotiques. Réanimation [en ligne].2020 [cité 20 févr 2022]; 4^{ème} édition:chapitre 208. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>
7. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent. *Arch Gen Psychiatr* 1967;16:162-72
8. Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, et al. The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *Journal of Critical Care*. déc 2020;60:260-6.
9. Sandaradura I, Alffenaar J, Cotta MO, Daveson K, Day RO, Van Hal S, et al. Emerging therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in Australian hospitals: Availability, performance and barriers to implementation. *Br J Clin Pharmacol*. 31 juill 2021;bcp.14995.

10. Imani S, Alffenaar J-W, Cotta MO, Daveson K, van Hal S, Lau C, et al. Therapeutic drug monitoring of commonly used anti-infective agents: A nationwide cross-sectional survey of Australian hospital practices. *International Journal of Antimicrobial Agents*. déc 2020;56(6):106180.
11. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2016;194(6):681-91.
12. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. janv 2016;71(1):196-207.
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. nov 2021;47(11):1181-247.
14. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. avr 2014;58(8):1072-83.
15. Masich AM, Heavner MS, Gonzales JP, Claeys KC. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations of Beta-Lactam Antibiotics in Adult Critically Ill Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 4 avr 2018;20(5):9.
16. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care*. déc 2019;23(1):104.

17. Briscoe SE, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, Ungerer JPJ. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B*. oct 2012;907:178-84.
18. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation*. juin 2009;18(4):343-52.
19. Martens-Lobenhoffer J, Angermair S, Bode-Böger SM. Quantification of ceftazidime/avibactam in human plasma and dried blood spots: Implications on stability and sample transport. *Journal of Chromatography B*. 15 mars 2022;1193:123164.
20. the Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC), Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med*. juin 2020;46(6):1127-53.
21. Delannoy M, Agrinier N, Charmillon A, Degand N, Dellamonica J, Leone M, et al. Implementation of antibiotic stewardship programmes in French ICUs in 2018: a nationwide cross-sectional survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 juill 2019;74(7):2106-14.
22. Charmillon A, Novy E, Agrinier N, Leone M, Kimmoun A, Levy B, et al. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clinical Microbiology and Infection*. juill 2016;22(7):625-31.
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*. déc 2019;47(6):1001-11.

24. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Taubert M, Vogeser M, Irlbeck M, et al. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care Med.* déc 2020;8(1):86.
25. Chiriac U, Frey OR, Roehr AC, Koeberer A, Gronau P, Fuchs T, et al. Personalized β -lactam dosing in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pneumonia: A retrospective analysis on pharmacokinetics and pharmacokinetic target attainment. *Medicine.* 4 juin 2021;100(22):e26253.
26. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 nov 2018;73(11):3087-94.
27. 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.* 1 mars 2014;40(3):380-7.
28. Scharf C, Paal M, Schroeder I, Vogeser M, Draenert R, Irlbeck M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness—Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice. *Antibiotics.* 21 mars 2020;9(3):131.
29. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* déc 2020;20(1):57.
30. 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. *Intensive Care Med.* mars 2022;48(3):311-21.
31. 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 27 août 2018;62(9):e01008-18.

32. Williams P, Beall G, Cotta MO, Roberts JA. Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents*. févr 2020;55(2):105837.
33. König C, Grensemann J, Czorlich P, Schlemm E, Kluge S, Wicha SG. A dosing nomograph for cerebrospinal fluid penetration of meropenem applied by continuous infusion in patients with nosocomial ventriculitis. *Clinical Microbiology and Infection*. févr 2022;S1198743X2200091X.

VU NANCY, le **18 février 2022**

NANCY, le **18 février 2022**

Le Président de Thèse

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marie-Reine LOSSER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 12384C

NANCY, le **1er mars 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Les récentes recommandations ainsi que les données de la littérature suggèrent d'optimiser l'antibiothérapie par β -lactamines chez les patients de réanimation par l'usage du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Le STP est un axe majeur des programmes de bon usage des antibiotiques développés depuis la fin des années 2000, dans le contexte préoccupant d'augmentation des résistances bactériennes. A ce jour la faisabilité du STP des β -lactamines en pratique clinique est peu décrite.

Matériels et méthodes : Une enquête de pratique transversale a été conduite auprès des services de réanimation français de février 2021 à juillet 2021, réalisée à l'aide d'un questionnaire en ligne envoyé par mail (un questionnaire par réanimation). Le questionnaire comportait 51 questions relatives aux sujets suivants : les méthodes d'administration des β -lactamines, l'accès au STP des β -lactamines, le délai de rendu des résultats et l'application des recommandations de la SFAR.

Résultats : Sur un total de 221 réanimations interrogées, 119 (53,8%) ont répondu à l'enquête. Dans ces services, 97 praticiens (75%) ont rapporté avoir accès au STP des β -lactamines dont 52 (59,8%) au sein même de leur établissement. Les concentrations plasmatiques étaient rendues respectivement en 24 à 48h chez 36 (41,4%) et après 48h chez 26 (29,9%) réanimateurs. Concernant l'interprétation des résultats, les concentrations plasmatiques obtenues représentaient le plus souvent la fraction totale de la β -lactamine (23%).

Conclusion : Malgré un meilleur accès du STP des β -lactamines dans les réanimations françaises, des barrières comme l'interprétation du STP et un délai de rendu des résultats trop long persistent. L'utilisation de logiciels d'interprétation associée à des techniques de dosage plus rapides, une collaboration plus étroite avec les pharmaciens cliniciens et les microbiologistes sont des clés pour le futur.

TITRE EN ANGLAIS : Current practices for β -Lactam therapeutic drug monitoring in French ICUs in 2021: a nationwide cross-sectional survey

MOTS CLÉS : Suivi thérapeutique pharmacologique, β -lactamines, patients de réanimation, pharmacodynamie, pharmacocinétique

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE ANESTHÉSIE-RÉANIMATION, ANNÉE 2021-2022

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy,

9, avenue de la forêt de Haye,

54505 VANDOEUVRE LES NANCY
