



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°14

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2024 par

**Mme ROCHE Sophie**

Née le 30 mai 1997 à ANNONAY

\*\*\*\*\*

**EVALUATION DES PREPARATIONS CENTRALISEE VS. EXTEMPORANNEE DES  
DIFFUSEURS POUR PERFUSION CONTINUE DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM CHEZ DES  
PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE : REDACTION D'UN PROTOCOLE  
D'ESSAI CLINIQUE**

\*\*\*\*\*

JURY

Présidente du jury : Mme Anne DOLEANS-JORDHEIM, MCU-PH-HDR  
Directrice de thèse : Mme Viviane NAVE, Pharmacien assistant spécialiste  
Tuteur pédagogique : M. Damien SALMON, MCU-PH

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

## SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)  
  
Guillaume PLET (ATER)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Madame Maryem RHANOUÏ (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (PU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Madame Francesca ANGILERI (MCU)  
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)  
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)  
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche



## *Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,*

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

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

*Date :*

*Signatures de l'étudiant et du Président du jury*

## Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux membres de mon jury,

**Madame Anne DOLEANS JORDHEIM,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury et merci pour la découverte et la passion que vous m'avez transmis durant vos cours.

**Madame Viviane NAVE,**

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir fait confiance. Merci également pour ton accompagnement et tes conseils tout au long de la rédaction de cette thèse.

**Monsieur Damien SALMON,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta disponibilité et tes conseils.

**A Amélie,**

Merci pour ton accompagnement. Merci d'avoir pris du temps à me conseiller et à corriger cette thèse.

**A mes amies, Ornella, Laura, Amandine et Marine,**

A mes amies de lycée, avec lesquelles rien n'a changé. Merci d'être toujours aussi présentes malgré les années et la distance. Merci de m'avoir motivée dans ce long travail et d'être toujours à l'écoute. Je nous souhaite encore de belles années comme celles que nous avons passées.

**A Carla,**

Merci pour le temps que tu as pris pour m'aider sur ce travail. Nous avons commencé cette aventure ensemble, il te reste encore quelques années mais tu vas y arriver. Hâte d'être à ta thèse !

**A Yannick,**

Merci pour ton soutien sans faille et ta patience durant ce travail. Merci d'avoir compris les sacrifices que j'ai dû faire durant ces années. Et enfin, merci pour cette belle aventure à tes côtés.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir toujours soutenue depuis mon enfance, même dans ce projet d'études assez fou. Merci pour votre patience et votre bienveillance. Merci de m'avoir permis de réaliser mon rêve. Et enfin, merci de toujours faire en sorte que nous ne manquions de rien et des valeurs que vous m'avez transmises.

**A mes sœurs,**

Merci pour tous ces moments qui nous ont fait grandir ensemble, merci d'être qui vous êtes. Merci de toujours être là quand j'en ai besoin et surtout merci d'avoir cru en moi.

**A mes neveux,**

Qui ont rendus cette aventure un peu moins dure. Merci d'être les enfants que vous êtes. Merci pour tous ces moments de légèreté. Vous êtes ma fierté.

**A ma famille,**

Merci pour tous les moments passés ensemble.

# Table des matières

Remerciements.....	8
Table des matières.....	10
Liste des tableaux.....	12
Liste des figures.....	13
Tables des abréviations.....	14
Introduction.....	16
Partie 1 – Généralités.....	18
1. La recherche clinique.....	19
1.1 Différents types d’essais.....	19
1.1.1 Essais pré-cliniques.....	19
1.1.2 Essais cliniques.....	21
1.2 Evolution réglementaire des essais cliniques en France.....	25
1.2.1 Enjeux éthiques.....	25
1.2.2 Loi Jardé : les différents types de RIPH.....	26
1.3 Encadrement des essais cliniques en France.....	28
1.3.1 Cadre réglementaire.....	28
1.3.2 Processus d’autorisation.....	31
1.3.3 Vigilance.....	33
2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie.....	35
2.1 Pharmacocinétique des antibiotiques.....	35
2.2 Pharmacodynamie des antibiotiques.....	37
2.3 Relation PK/PD.....	38
2.4 Antibiotiques temps-dépendant et concentration-dépendant.....	40
2.5 Perfusions continues.....	40
3. Mucoviscidose.....	41
3.1 Epidémiologie et physiopathologie.....	41
3.2 Atteintes pulmonaires et place de l’antibiothérapie.....	43
3.2.1 Cas de la pipéracilline-tazobactam.....	45
3.2.1.1 Pharmacocinétique de la pipéracilline-tazobactam.....	46
3.2.1.2 Pharmacodynamie de la pipéracilline-tazobactam.....	46
3.3 Organisation de la prise en charge.....	47
3.3.1 Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose.....	47
3.3.2 Prise en charge de la mucoviscidose en région Auvergne Rhône-Alpes.....	48

Partie 2 – Conception d’une étude clinique par la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon .....	50
1. Justification de la mise en place de l’étude clinique .....	51
2. Objectifs de l’étude .....	52
3. Méthode pour la conception du protocole.....	52
3.1 Molécules étudiées .....	53
3.2 Effectif des patients inclus .....	55
3.3 Prélèvements .....	55
4. Proposition de protocole.....	58
4.1 Caractéristiques de l’investigation clinique .....	58
4.2 Informations sur les participants .....	59
4.2.1 Critères d’éligibilité.....	59
4.2.2 Critères d’inclusion .....	59
4.2.3 Critères de non-inclusion .....	59
4.2.4 Arrêt prématuré ou définitif d’une participation .....	60
4.3 Taille de la population et modalités de recrutement.....	60
5. Organisation de l’étude .....	61
5.1 Schéma général de l’étude.....	61
5.2 Déroulement de l’étude .....	63
5.3 Les prélèvements.....	67
5.4 Visites de suivi et de fin de recherche .....	69
6. Risques et contraintes.....	69
7. Critères de jugement.....	69
8. Gestion et conservation des données.....	70
9. Discussion .....	71
Bibliographie.....	75
Tables des annexes.....	82

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Caractéristiques des essais cliniques de différentes phases

**Tableau 2** : Description des phases de la pharmacocinétique et de leurs paramètres

**Tableau 3** : Description des paramètres de PK/PD

**Tableau 4** : Répartition des classes pharmaco-thérapeutiques étudiées

**Tableau 5** : Fréquence de prélèvement après début du traitement des articles étudiés

**Tableau 6** : Moments du prélèvement pour l'étude de la concentration plasmatique

**Tableau 7** : tableau récapitulatif des étapes de suivi de l'étude

## Liste des figures

**Figure 1** : Processus de développement d'un médicament

**Figure 2** : Synthèse des différentes catégories de RIPH

**Figure 3** : Représentation pharmacocinétique de l'aire sous la courbe

**Figure 4** : Représentation des paramètres PK/PD

**Figure 5** : Transmission autosomique récessive

**Figure 6** : Répartition (en %) des molécules étudiées

**Figure 7** : Schéma général de l'étude

**Figure 8** : Schéma d'une cure habituelle par pipéracilline-tazobactam

**Figure 9** : Répartition des diffuseurs préparés par un procédé extemporané ou centralisé

**Figure 10** : Représentation des moments de prélèvements sanguins au cours de la cure

## Tables des abréviations

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>BPC</b>	Bonnes Pratiques Cliniques ( <i>Good Clinical Practice, GCP</i> )
<b>CASFM</b>	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
<b>CMI</b>	Concentration Minimale Inhibitrice
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CNRIPH</b>	Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
<b>CPM</b>	Concentration de Prévention des Mutations
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>CRCM</b>	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
<b>EC</b>	Essais cliniques
<b>HAD</b>	Hospitalisation A Domicile
<b>HCL</b>	Hospices Civils de Lyon
<b>ICH</b>	Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain ( <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> )
<b>IV</b>	Intra-Veineux(se)
<b>ME</b>	Médicament Expérimental
<b>MR</b>	Méthodologies de Référence
<b>PC</b>	Pharmacie Centrale
<b>PD</b>	Pharmacodynamie
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>PSAD</b>	Prestataire de Santé A Domicile

<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>QI</b>	Quotient Inhibiteur
<b>RIPH</b>	Recherches Impliquant la Personne Humaine
<b>TIR</b>	Trypsine ImmunoRéactive
<b>Vd</b>	Volume de distribution

## Introduction

La recherche clinique représente une étape fondamentale pour l'innovation médicale. Elle permet une meilleure compréhension des maladies et de leurs traitements par le développement et l'objectivation des connaissances biologiques et médicales. La mise en place d'études cliniques permet de plus d'identifier et de contrôler, quand cela est possible, des facteurs de risques potentiels (1).

En 2021, 2602 essais cliniques ont été initiés en France. En 2022, la France se place en première place au niveau européen concernant le nombre de demandes d'autorisations d'études cliniques, avec une autorisation de 78 projets et l'évaluation de 142 autres (2). Les essais cliniques sont encadrés et soumis au respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Les exigences concernant les essais cliniques ont augmenté au fil des années, notamment à partir du XX<sup>ème</sup> siècle. L'élaboration et la réalisation d'un essai clinique sont aujourd'hui sous la responsabilité d'un promoteur et d'un investigateur.

La mucoviscidose est une maladie génétique rare entraînant de nombreux symptômes. La prise en charge nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels. Des avancées dans la prise en charge ainsi que dans l'utilisation des traitements ont toutefois contribué à l'augmentation de l'espérance de vie des patients.

Depuis 2015, le nombre d'essais cliniques réalisés concernant la mucoviscidose en France est de 50, avec 18 études cliniques observationnelles, 20 études cliniques académiques interventionnelles et 12 études cliniques portées par l'industrie. Parmi les études cliniques observationnelles, 1 étude a été suspendue, 6 études sont toujours en cours et 11 études sont terminées (3 études terminées depuis 2020, 3 terminées en 2021, 2 études en 2022 et enfin, 3 études terminées en 2023). Concernant les études cliniques académiques, 10 études sont toujours en cours, 1 étude a été suspendue et 9 études sont terminées (4 études terminées en 2020, 2 terminées en 2021, 2 études terminées en 2022 et 1 étude terminée en 2023). Enfin, au sujet des études cliniques portées par l'industrie, 7 sont toujours en cours, 1 étude a été suspendue et 5 études sont terminées (depuis 2020 pour 4 d'entre elles et depuis 2021 pour la dernière) (3).

L'atteinte pulmonaire constitue l'une des principales complications dans la maladie. Pour améliorer également les conditions de vie des patients, la prise en charge peut s'effectuer en ambulatoire, notamment en ce qui concerne les infections pulmonaires traitées par des antibiotiques. Dans ce cas d'infection, plusieurs antibiotiques sont administrés selon le germe en cause. Les schémas posologiques varient donc en fonction de l'antibiotique et du germe.

Dans ce travail, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de patients atteints de mucoviscidose et colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* est étudiée par la mise en place d'un essai clinique. L'élaboration du protocole d'essai clinique sera le principal sujet de ce travail. L'objectif final de l'essai clinique sera d'évaluer la préparation centralisée versus extemporanée des diffuseurs pour perfusion continue de pipéracilline-tazobactam générique, antibiotique utilisé dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

## Partie 1 – Généralités

La première partie sera composée de plusieurs sous-parties : les principes généraux des essais cliniques (EC) seront abordés dans un premier temps, puis des rappels concernant les généralités sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antibiotiques constitueront la seconde partie, enfin, la dernière partie abordera la mucoviscidose.

## 1. La recherche clinique

Dans un premier temps, les différents types d'essais seront abordés puis une présentation de l'évolution réglementaire des essais cliniques sera faite. Par la suite, les exigences réglementaires pour l'encadrement des essais cliniques et le processus d'autorisation des EC seront décrits. Enfin, ces différents éléments seront plus particulièrement développés concernant la situation actuelle en France.

### 1.1 Différents types d'essais

Lors du développement d'un médicament, deux phases se succèdent : la phase pré-clinique et la phase clinique (4). Les paragraphes suivants seront axés sur le cas des essais sur les médicaments.

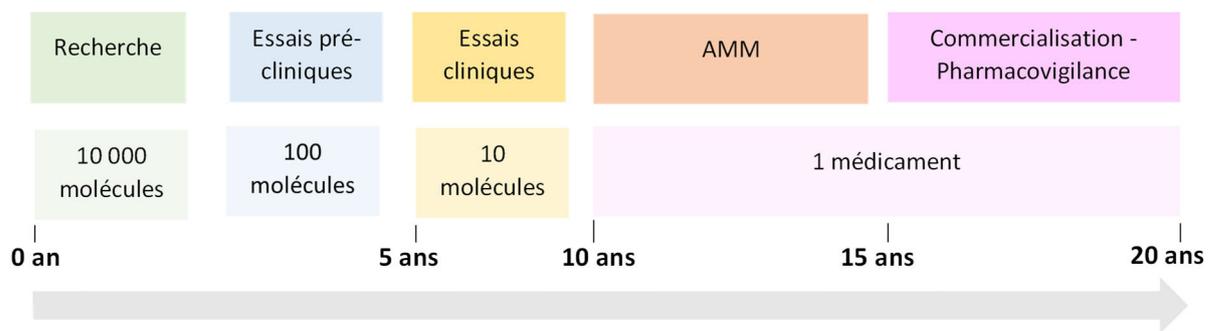
#### 1.1.1 Essais pré-cliniques

Durant la phase de recherche et développement (R&D), pour 10 000 molécules développées, seule une centaine seront testées lors des essais pré-cliniques (figure 1) (5). Lors de cette phase, des études de toxicologie, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie avec des essais *in vitro* sur des lignées cellulaires et *in vivo* sur des modèles animaux sont réalisées (6). Ces différentes évaluations ont notamment pour objectifs d'étudier le mécanisme d'action de la molécule d'intérêt ainsi que son devenir dans l'organisme à travers 4 phases appelées « ADME » (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) (6). Enfin, des études sont également conduites pour déterminer la toxicité du médicament. Plusieurs types de toxicité sont distingués (7) :

- La toxicité aiguë : étude des organes ciblés par la molécule et sa potentielle toxicité lors de l'administration d'une dose unique.

- La toxicité chronique : étude de la potentielle toxicité lors d'une exposition répétée à la molécule.
- La génotoxicité (ou mutagénèse) : étude du risque de mutation lié à l'exposition à la molécule. Les mutations peuvent être à l'origine de cancer ou être transmises à la descendance.
- La cancérogénèse : étude du risque d'apparition d'un cancer suite à l'exposition à la molécule.
- La toxicité reproductive : étude des risques éventuels de l'exposition à la molécule sur la fertilité et la gestation.

Des estimations des doses à administrer en phase clinique chez l'homme seront alors déterminées (6).



**Figure 1** : Processus de développement d'un médicament

### 1.1.2 Essais cliniques

Un EC est défini comme « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme dans le but de développer les connaissances biologiques ou médicales » (8).

Cette partie est centrée sur les EC de médicaments. Néanmoins, il est important de noter que d'autres types d'EC existent tels que les EC non médicamenteux qui ciblent le dépistage des maladies ou les EC dits « de diagnostics » ainsi que ceux médicamenteux ou non, dits « préventifs » (9) (10).

Concernant les EC médicamenteux, ils sont dits « thérapeutiques » et consistent en l'évaluation d'un nouveau traitement, notamment en termes de sécurité et d'efficacité, ou en l'amélioration de l'utilisation de médicaments déjà connus pour augmenter leur efficacité (9). Les EC sont donc réalisés après la phase d'essais pré-cliniques. Parmi la centaine de molécules testées en essais pré-cliniques, seule une dizaine de molécules sera testée en EC. Il existe 4 phases dans les EC thérapeutiques dont les 3 premières sont réalisées avant la mise sur le marché alors que la quatrième est réalisée après la commercialisation (tableau 1) (11) (12) (13). Les différentes phases s'appuient sur les connaissances acquises lors des essais pré-cliniques et des phases précédentes si applicables, comme les phases de drug design.

**Tableau 1 : Caractéristiques des essais cliniques de différentes phases**

Phase	Nombre de volontaires	Sujets sains / malades	Objectifs
Phases précoces			
I	10 à 40	Sains ou malades	<p>Cette phase est la première qui suit les essais pré-cliniques, elle correspond donc à la première administration chez l'homme. Lors de cette phase, qui se réalise sur une période d'inclusion courte, l'administration se fait en dose unique puis dans un second temps en doses multiples. Les objectifs de cette phase sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps par des études pharmacocinétiques. Ces études évaluent les 4 phases « ADME » mais cette fois-ci chez l'homme. Elles permettent de définir une posologie et une voie d'administration qui devront être confirmées.</li> <li>• L'évaluation de la toxicité du médicament dans l'organisme humain. Ces études permettront de définir une dose maximale tolérée.</li> </ul>
II	40 à 80	Malades	<p>Cette phase permet de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer la tolérance. Une dose minimale efficace sera définie. Cette dose correspond à la plus petite dose pour laquelle il y a le moins d'effets indésirables</li> <li>• S'assurer de l'efficacité du produit et valider l'activité clinique et pharmacologique du médicament candidat à cette dose</li> </ul>

Etude comparative			
III	100 à plusieurs milliers	Malades	<p>Les études de cette phase sont réalisées en fonction des résultats obtenus lors de la phase II et utilisent les posologies déterminées durant cette dernière. Dans la phase III, les études ont pour but d'évaluer l'efficacité en comparaison avec un traitement déjà existant (traitement de référence) ou avec un placebo si aucune thérapie n'existe. Pour cela, les patients sont divisés en groupe de façon aléatoire suite à une randomisation. Les objectifs finaux sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'évaluation de la balance bénéfices/risques à long terme. La non-infériorité du médicament en développement doit être démontrée en comparaison aux autres traitements déjà sur le marché, s'ils sont existants ou au placebo</li> <li>• L'évaluation de potentielles interactions médicamenteuses</li> </ul>
Résultats des phases I à III soumis à l'ANSM ou à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)			

IV (post-AMM)	Plusieurs milliers  Évaluation en conditions réelles d'utilisation	Malades	<p>Les essais de phase IV sont mis en place après l'obtention de l'AMM et après commercialisation du médicament et durant toute la période pendant laquelle il le sera. Le suivi du développement ne s'arrête pas après obtention de l'AMM mais continue sur le long terme pour améliorer les connaissances sur le médicament « en vie réelle » à travers l'évaluation en conditions réelles d'utilisation et de prescription. Ces études, de par leur évaluation à grande échelle, permettent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de poursuivre l'évaluation de la tolérance afin de revoir les conditions d'utilisation, notamment dans des populations à risque,</li> <li>• d'identifier les effets secondaires graves et/ou inattendus ou les complications tardives et non observés dans les précédentes phases. Il s'agit de la pharmacovigilance.</li> </ul> <p>Cette phase permet d'observer et d'évaluer le comportement des médecins et des patients lors de l'utilisation réelle et à grande échelle du médicament</p>
------------------	--	---------	--

Les médicaments utilisés dans les EC sont définis comme des médicaments expérimentaux (ME). Selon l'article L.5121-1-1 de l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, un ME est défini comme « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique » (14). Les ME peuvent être de nouveaux médicaments ou des médicaments possédant déjà une AMM (15).

Dans les EC, chaque phase nécessite la participation de volontaires. Cependant, cette participation n'étant pas toujours sans conséquences, avec l'apparition potentielle d'effets indésirables durant l'étude, la sécurité des personnes y participant doit être assurée. Pour cela, différentes lois ont été adoptées visant à encadrer les pratiques (16).

## 1.2 Evolution réglementaire des essais cliniques en France

En France, les modalités de tenue des EC ont connu une augmentation des exigences à l'issue de la seconde guerre mondiale avec une évolution des lois, dont la dernière en vigueur est la loi Jardé. Dans un premier temps, les enjeux éthiques des EC seront abordés. Puis, dans un second temps, la loi Jardé avec la définition des différents types de Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) sera décrite.

### 1.2.1 Enjeux éthiques

Les EC sont soumis aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) (*Good Clinical Practice, GCP*) et sont aujourd'hui encadrés par la loi Jardé en France. Avant l'adoption de cette loi, plusieurs grandes étapes historiques ont eu lieu dans le monde pour définir des principes éthiques (17). Ces principes ont été abordés dans un premier temps avec le code de Nuremberg en 1947 qui recense la liste des 10 préceptes déontologiques et maximes morales qui doivent être pris en compte lors d'expérimentations médicales (18). En 1964, la déclaration d'Helsinki est rédigée par la *World Medical Association* (WMA) et énonce les principes éthiques applicables à la recherche impliquant des êtres humains. Les différents principes décrits priorisent l'intérêt, les droits et le respect du patient et des volontaires sains et mentionnent la soumission du protocole de recherche à un comité d'éthique indépendant. C'est donc à cette période que le recours à un tel comité va être introduit. Le consentement éclairé y est également abordé (19).

En France, la loi Huriet-Serusclat qui est consacrée à la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales a été promulguée en 1988. Une distinction est alors faite entre les recherches apportant un bénéfice thérapeutique aux personnes qui s'y prêtent et les recherches n'ayant pas de finalité thérapeutique (20). Les notions (i) de promoteur, définie comme la « personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'EC » et (ii) d'investigateur définie comme la personne qui « dirige et surveille la réalisation de l'EC » y sont également précisées et le consentement libre et éclairé nécessaire à une recherche y est expliqué (21).

En 2001, la Directive Européenne 2001/20/CE a pour objectif une harmonisation entre pays membres. En 2004, la loi Bioéthique transpose la Directive Européenne dans le droit français (21). Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont alors mis en place. De plus, dans les EC, les données personnelles recueillies sont encadrées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La loi Bioéthique définit deux catégories de recherches. D'une part, les recherches interventionnelles qui sont des recherches biomédicales et recherches en soins courants, d'autre part, les recherches non interventionnelles ou observationnelles qui sont des recherches qui englobent des actes et produits utilisés couramment et ne nécessitant aucune procédure de surveillance spécifique. Seules les recherches interventionnelles entrent dans la loi Bioéthique.

### 1.2.2 Loi Jardé : les différents types de RIPH

En 2009, une première proposition de la loi Jardé a été faite mais cette dernière a été votée en 2012. Par ailleurs, une révision de la directive européenne 2001/20/CE a également été initiée en 2012 : un manque d'harmonisation entre les pays a conduit à l'élaboration d'un règlement européen rédigé et adopté en 2014. Suite à l'adoption de ce règlement, la loi Jardé a été sujette à des révisions et ce n'est donc qu'en 2016 que cette dernière a finalement été adoptée (22). Cette loi a pour objectifs de faciliter pour les expérimentateurs la compréhension quant à la qualification de la recherche, de faciliter la compréhension de la réglementation en donnant un cadre juridique unique et de permettre une meilleure mise en œuvre des recherches (23). Les recherches non interventionnelles sont dorénavant encadrées par la loi Jardé, au même titre que les recherches interventionnelles, alors qu'elles ne l'étaient pas par la loi Bioéthique (24).

La loi Jardé a requalifié les recherches conduites sur les personnes humaines en RIPH. Ces recherches sont classées en trois catégories (25) :

- La catégorie 1 concerne les recherches interventionnelles, c'est-à-dire celles qui sont réalisées dans un contexte autre que dans la prise en charge habituelle du patient
- La catégorie 2 qui regroupe les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales. La liste de ces risques a été fixée par arrêté ministériel (annexe 1)
- La catégorie 3 concerne, quant à elle, les recherches non interventionnelles, également appelées observationnelles, c'est-à-dire ciblant les actes et les médicaments utilisés de manière habituelle dans la prise en charge du patient.

A travers ces 3 catégories, différents points ont été revus tels que la classification des recherches selon le risque ainsi que la création d'une Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIIPH) en charge de superviser et d'harmoniser le fonctionnement des CPP. En effet, les recherches non interventionnelles étant encadrées par la loi Jardé, le recours à un CPP est désormais obligatoire pour n'importe quelle recherche (26). Afin de limiter les risques de conflits d'intérêt, le choix du CPP se fait par tirage au sort. Enfin, avec la loi Jardé, un autre aspect a été revu : le CPP doit dorénavant donner son accord pour toute recherche réalisée sur la personne humaine (27).

De plus, avec l'adoption de la loi Jardé, la clarification de certains droits a été faite (24). Il est par exemple possible, en cas de retrait d'un sujet de l'étude, de conserver les données déjà collectées excepté si le sujet s'y oppose (28).

Enfin, concernant la CNIL, cette dernière a créé des Méthodologies de Référence (MR) entre 2015 et 2016 après l'entrée en vigueur du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Elles permettent d'encadrer et de sécuriser les données personnelles des participants. Les données recueillies doivent être utilisées uniquement à des fins de recherche (29). Les MR apportent cependant des nouveautés, notamment celles de désigner un Délégué à la Protection des Données (DPO) en ligne et la nécessité d'une information claire et honnête des participants. Plusieurs catégories de MR existent :

- la MR-001 qui concerne les recherches interventionnelles,
- la MR-002 utilisée pour les études non interventionnelles sur des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*,
- la MR-003 qui concerne les recherches non interventionnelles,
- la MR-004 qui est utilisée pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine (29).

Avec l'adoption de la loi Jardé, les dispositions réglementaires ne s'appliquent ainsi plus exclusivement aux recherches interventionnelles mais également aux recherches non interventionnelles. Des exigences réglementaires sont donc en place pour encadrer les EC.

### 1.3 Encadrement des essais cliniques en France

#### 1.3.1 Cadre réglementaire

Le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) a pour but le développement de médicaments sûrs, efficaces et de qualité. Il rassemble les autorités réglementaires et les représentants d'industries pharmaceutiques pour le développement de lignes directrices et l'harmonisation entre les différents pays à travers plusieurs normes (30). Concernant les EC, l'ICH E6 ou BPC est une « norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'enregistrement et la notification des essais impliquant la participation de sujets humains » (31). L'ICH E6 vise donc à harmoniser les pratiques entre l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis et à garantir la protection de la personne ainsi que la fiabilité des données. Tout EC soumis aux autorités réglementaires ou pouvant avoir un impact sur la santé d'un participant doit suivre ces normes (32).

En France, la mise en place d'une réglementation stricte pour encadrer les EC permet donc la protection des personnes participant à la recherche ainsi que la définition des différents acteurs et de leurs responsabilités. Plusieurs acteurs interviennent en effet dans les EC :

- Le promoteur est une personne physique ou morale à l'initiative de l'essai clinique. C'est à lui de déterminer le nombre de patients à inclure, de rédiger le protocole de l'essai et d'assurer sa correcte application. Le promoteur a également la charge de désigner les investigateurs.
- L'investigateur a pour objectif d'organiser et surveiller le déroulement de l'essai clinique. Pour les recherches interventionnelles, l'investigateur doit être un médecin, un dentiste ou une sage-femme selon le champ de l'étude. Ce dernier doit évaluer l'éligibilité des participants et a la charge de les informer sur l'étude. L'investigateur est à différencier du site ou centre investigateur qui est le lieu où se déroule la recherche (33).
- L'ANSM est l'autorité compétente en charge d'évaluer et d'autoriser la mise en place des RIPH 1. Elle doit également être informée de la mise en place de RIPH 2 et 3 avant que celles-ci ne démarrent.
- Le CPP évalue le respect des droits des patients se prêtant aux recherches, évalue l'information et le consentement de ces derniers ainsi que la pertinence de la recherche et de sa méthodologie (34).
- L'attaché de recherche clinique est la personne représentant le promoteur sur le lieu de la recherche. Ses objectifs sont de s'assurer de la qualité des données recueillies ainsi que de la bonne application de la réglementation lors des études en suivant ces dernières auprès de l'investigateur (21).
- Le pharmacien a une place importante : la réception des médicaments expérimentaux, leur contrôle (conditions de transport, date de péremption, intégrité, adéquation avec le bordereau de livraison et la présence du certificat de libération), leur enregistrement et leur réapprovisionnement. De plus, les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) peuvent réaliser des préparations nécessaires à la réalisation des EC selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) avec conservation des modes opératoires. Que le médicament soit préparé au niveau de la PUI ou directement reçu, le pharmacien doit également s'assurer des bonnes conditions de conservation. La dispensation du ME ainsi que l'information sur ce dernier sont assurées par le pharmacien. Pour finir, le pharmacien est responsable de la traçabilité et des

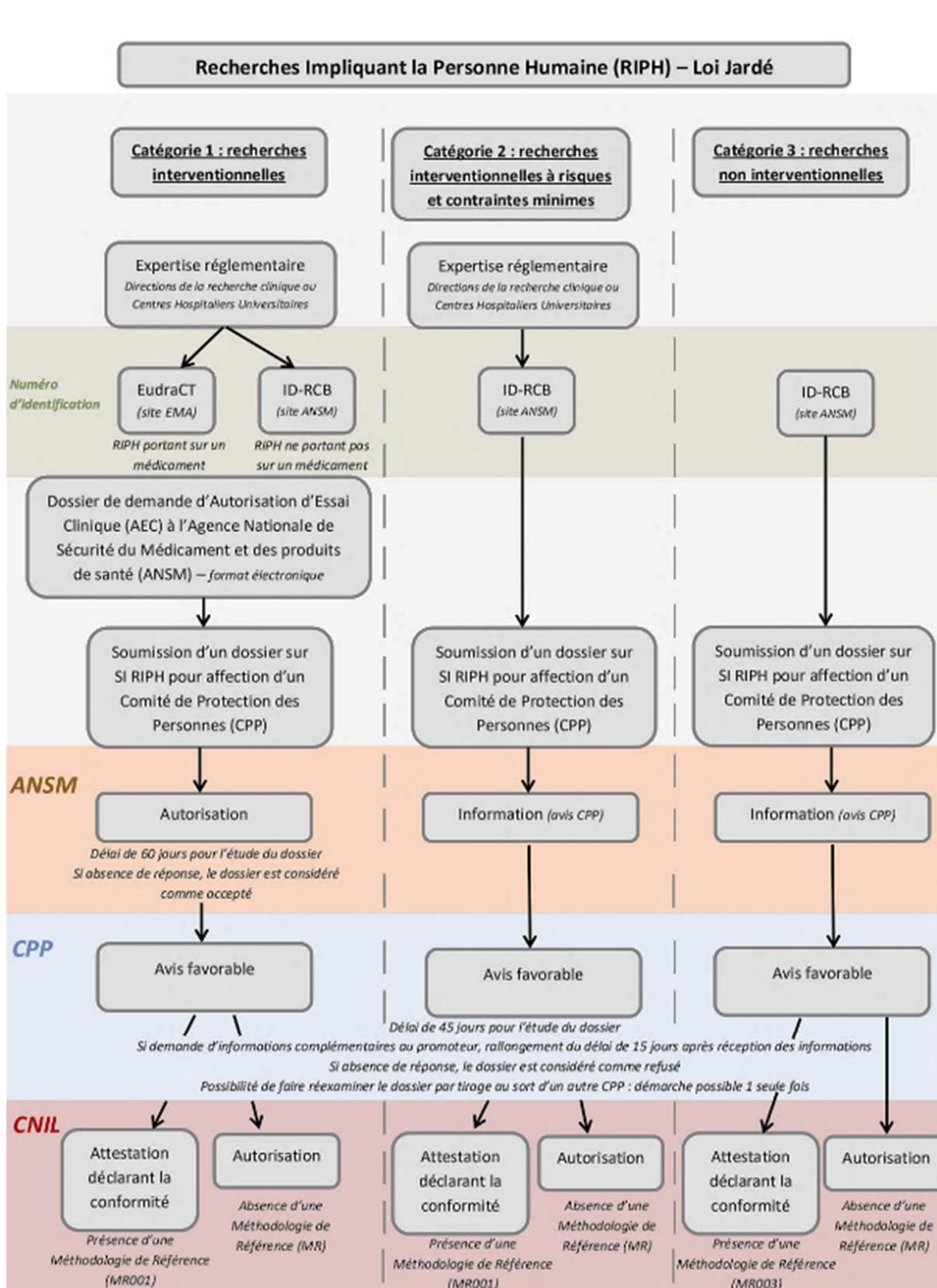
éventuels retours des médicaments pour retour au promoteur ou mise en destruction  
(35).

Une information sur l'EC conduit doit donc être donnée à chaque personne à inclure dans la recherche. Elle porte notamment sur leur droit d'avoir accès à toutes les informations recueillies, leur droit de refuser de participer ainsi que de sortir de la recherche à tout moment. Suite à l'information donnée, le consentement doit être recueilli de façon écrite pour la catégorie 1 et peut l'être de façon écrite ou orale pour la catégorie 2. Dans le cas d'un consentement oral, l'information devra figurer dans le dossier médical du patient. Enfin, pour la catégorie 3, il s'agit dans ce cas d'une déclaration de non-opposition et non pas d'un consentement. Cette donnée de non-opposition devra également être notifiée dans le dossier médical du sujet.

### 1.3.2 Processus d'autorisation

Avant de démarrer tout EC, un protocole de recherche doit être rédigé. Le protocole devra ensuite être validé par le CPP et/ou autorisé par l'ANSM pour démarrer l'EC (28) (36).

Les étapes plus précises de soumission et d'autorisation du dossier sont les suivantes : (i) expertise réglementaire par des experts, (ii) soumission du dossier à l'ANSM et au CPP, (iii) avis de l'ANSM, (iv) avis du CPP et (v) déclaration à la CNIL. Ces étapes diffèrent en fonction de la catégorie de RIPH et sont décrites ci-dessous (figure 2) (28) (36) (37) (38) (39) :



**Figure 2 : Synthèse des différentes catégories de RIPH**

Pour les demandes d'Autorisation d'Essai Clinique dans le cadre des RIPH de catégorie 1, la listes des pièces devant être jointes au dossier est définie par l'ANSM (annexe 2).

Une fois les autorisations obtenues, l'inclusion des personnes se prêtant à l'essai peut débuter.

### 1.3.3 Vigilance

La survenue d'un accident à Rennes en 2016 a conduit à la modification du système de vigilance des EC de la loi Jardé. Ainsi, les RIPH de catégorie 1, à l'inverse des deux autres catégories, doivent avoir un système de vigilance spécifique étant donné les contraintes ou risques non négligeables qu'elles apportent. En effet, les mesures de vigilance sont renforcées lorsqu'il s'agit de volontaires sains participant à des essais de première administration d'un médicament chez l'homme (40). Dans ce cas, le promoteur doit déclarer sans délai à l'ANSM, au CPP, au directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et sur la plateforme EudraVigilance (i) les événements indésirables graves inattendus avec mise en jeu du pronostic vital et/ou décès, (ii) les événements indésirables graves attendus et (iii) tout autre événement indésirable.

En attente de l'évaluation et de l'adoption de mesures spécifiques, l'essai est suspendu. Des mesures d'urgence devront également être prises.

Pour les autres RIPH, la déclaration à l'ANSM, au CPP et sur la plateforme EudraVigilance doit être faite sans délai dans le cas des effets indésirables graves inattendus avec mise en jeu du pronostic vital ou décès. Pour tout autre effet indésirable grave inattendu, la déclaration doit être faite dans un délai de 15 jours à l'ANSM (41).

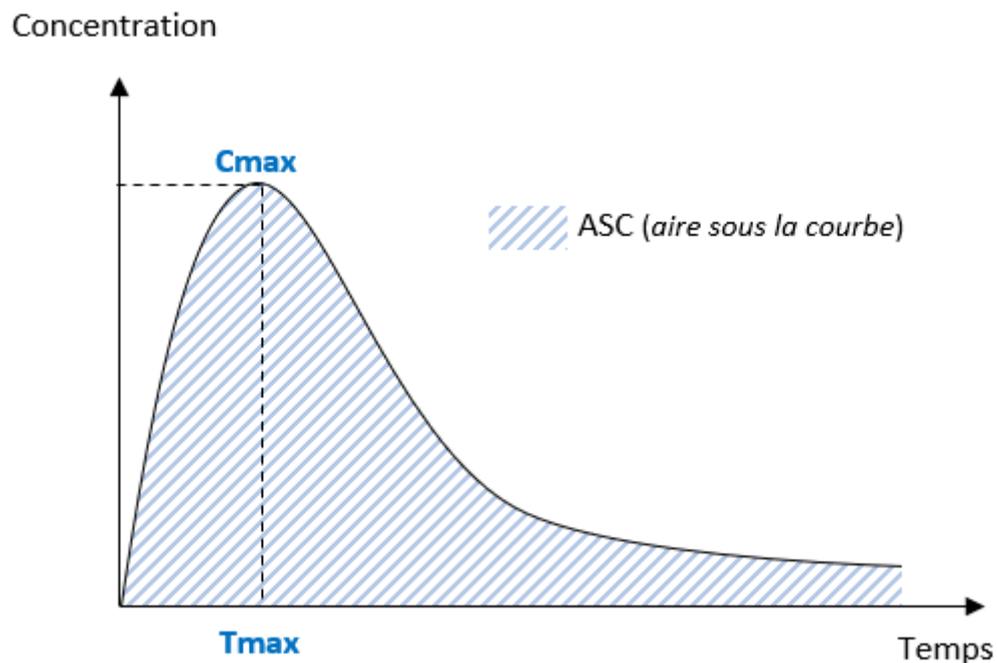
Une nouvelle définition des « faits nouveaux » est également proposée dans la loi Jardé (41). Un fait nouveau est défini comme « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires » (42). Pour les essais faisant intervenir des volontaires sains avec première administration du médicament à l'homme, tout événement indésirable grave est qualifié de fait nouveau (41).

Les RIPH englobent tout type de recherches et peuvent avoir pour objectif d'étudier les caractéristiques d'un médicament, notamment sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie. Le cas des antibiotiques est décrit dans cette thèse. Pour rappel, les antibiotiques présentent des mécanismes d'assimilation et d'action différents. Ainsi, la prochaine partie abordera les notions de pharmacocinétique et de pharmacodynamie.

## 2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

### 2.1 Pharmacocinétique des antibiotiques

La pharmacocinétique (PK) représente l'étude de la concentration d'antibiotique dans l'organisme en fonction du temps, c'est-à-dire le devenir de l'antibiotique dans l'organisme (43) (figure 3). L'aire sous la courbe ou ASC (Area Under the Curve ou AUC en anglais) représente l'exposition au médicament, c'est-à-dire l'intégrale de la concentration plasmatique de l'antibiotique en fonction du temps.



**Figure 3** : Représentation pharmacocinétique de l'aire sous la courbe

Comme cité précédemment, les études de PK ont pour objectifs d'analyser les phases d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du médicament une fois présent dans l'organisme et sont réalisées tout au long du développement d'un médicament. Plusieurs paramètres sont décrits dans chaque phase et sont présentés dans le tableau ci-dessous (tableau 2) (43) :

**Tableau 2 :** Description des phases de la pharmacocinétique et de leurs paramètres

Phase	Paramètres étudiés	Interprétation
Absorption	Biodisponibilité	<p>La biodisponibilité systémique est la fraction du médicament administré qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée et la vitesse à laquelle il l'atteint. Elle est de 100% dans le cas de médicaments administrés par voie IV.</p> <p>La concentration maximale (C<sub>max</sub>) est la concentration plasmatique la plus élevée obtenue à un instant T (T<sub>max</sub>).</p>
	C <sub>max</sub> et T <sub>max</sub>	
Distribution	V <sub>d</sub>	<p>Le volume de distribution (V<sub>d</sub>) correspond au volume apparent dans lequel le médicament se diluera. Il représente donc la diffusion de ce dernier dans l'organisme. Le schéma posologique d'administration, c'est-à-dire la dose et la fréquence, sont déterminés grâce au V<sub>d</sub>.</p>
Métabolisme Excrétion	T <sub>1/2</sub>	<p>Pour les médicaments, l'excrétion est majoritairement rénale ou biliaire. La demi-vie (T<sub>1/2</sub>) représente le temps nécessaire pour atteindre 50% de la concentration plasmatique. Elle dépend du V<sub>d</sub>, de la clairance (volume sanguin ou plasmatique épuré du médicament par unité de temps) et de la constante d'élimination (K<sub>e</sub>).</p>
	Clairance	
	K <sub>e</sub>	

## 2.2 Pharmacodynamie des antibiotiques

Les antibiotiques constituent une classe thérapeutique ciblant des organismes procaryotes : les bactéries. Une diversité de bactéries et d'antibiotiques ayant des spectres différents est donc présente. Les bactéries peuvent développer naturellement une résistance aux antibiotiques, phénomène accentué par l'utilisation répétée de ces derniers. Plusieurs mécanismes de résistance sont possibles tels que, par exemple, : (i) une production par la bactérie d'une enzyme qui inactivera l'antibiotique, (ii) une modification permettant de rendre la paroi de la bactérie imperméable et donc empêchant la pénétration de l'antibiotique ou encore (iii) une modification par la bactérie de la cible de l'antibiotique rendant ce dernier inefficace (44). C'est pourquoi, les effets de bactéricidie ou de bactériostase obtenus peuvent être d'une intensité et d'une rapidité différentes d'un antibiotique à l'autre. En effet, certains antibiotiques agissent contre la synthèse des constituants des parois, d'autres contre la synthèse des protéines ou acides nucléiques des bactéries (45). La pharmacodynamie (PD) étudie donc l'effet obtenu vis-à-vis du pathogène selon l'antibiotique utilisé, c'est-à-dire à l'étude du mécanisme d'action de l'antibiotique et des réponses physiologiques (46). En effet, la PD permet de corréler les concentrations présentes au niveau du site d'action et l'effet obtenu. Trois paramètres sont notamment vus en PD (47) : (i) l'efficacité qui correspond à l'effet maximal obtenu avec une concentration maximale, (ii) la sélectivité qui permet de distinguer les effets souhaités des effets indésirables, (iii) la puissance qui permet de déterminer la concentration optimale pour laquelle les effets souhaités sont obtenus.

Plusieurs paramètres peuvent influencer sur la PD tels que la quantité de la cible ainsi que son renouvellement. Concernant l'antibiotique, son affinité pour la bactérie influe également sur la réponse obtenue (48). Comme cité précédemment, la PD étudie également les effets secondaires (49).

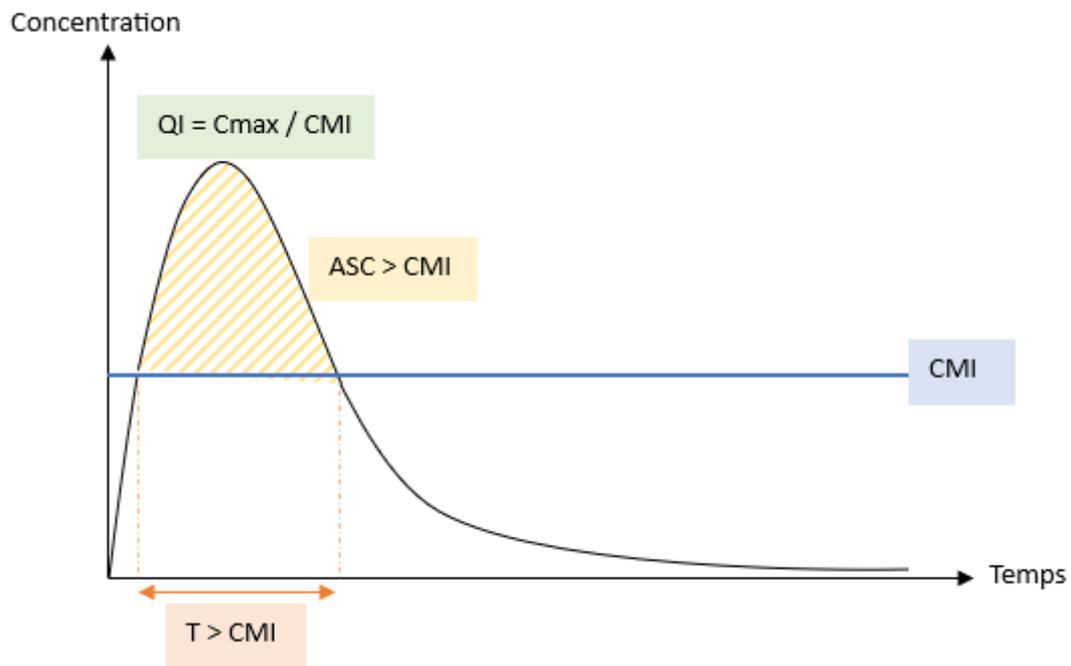
### 2.3 Relation PK/PD

La relation PK/PD correspond à l'effet en fonction du temps. Cette modélisation est donc une prédiction de l'efficacité des antibiotiques et permet d'établir des schémas thérapeutiques (50). En effet, c'est cette étude qui permettra de définir, pour avoir une réponse efficace, la concentration ainsi que le niveau d'exposition nécessaires (48). Les principaux paramètres étudiés sont regroupés dans le tableau ci-dessous (tableau 3) :

**Tableau 3** : Description des paramètres de PK/PD

T > CMI	Il s'agit du temps pour lequel les concentrations plasmatiques sont au-dessus de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) sur un intervalle de 24h ou entre deux doses. La CMI est la concentration la plus faible à laquelle l'antibiotique inhibe la croissance du pathogène dans des conditions d'incubation données (43).  Ce temps passé au-dessus de la CMI dépend de la dose et de la fréquence d'administration
ASC > CMI	Il s'agit de l'ASC mesurées sur un intervalle de temps durant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à la CMI.
QI = Cmax / CMI	Le Quotient Inhibiteur (QI) correspond à la concentration maximale d'un antibiotique sur la CMI d'une bactérie. Plus la Cmax sera importante, plus il sera possible d'atteindre un QI efficace pour un grand nombre de bactéries (51).
CPM	La Concentration de Prévention des Mutations (CPM) est la concentration minimale pour laquelle aucune bactérie ne peut développer de résistance (52). La CPM est supérieure à la CMI. Entre la CMI et la CPM, l'apparition de bactéries résistantes est donc possible (53).

Les paramètres décrits dans le tableau ci-dessus sont résumés sur la figure suivante (figure 4) :



**Figure 4 :** Représentation des paramètres PK/PD

De plus, la relation PK/PD permet d'orienter sur (i) la possibilité d'associations de plusieurs médicaments ayant un effet synergique et pouvant contribuer à l'augmentation de l'efficacité du traitement et (ii) les potentielles interactions médicamenteuses pouvant être provoquées par des inhibitions ou des inductions enzymatiques et pouvant diminuer l'efficacité du traitement (48).

Les différents paramètres vus précédemment peuvent être modifiés par un état pathologique de l'organisme. La mucoviscidose entraîne par exemple des modifications de certains paramètres pouvant conduire à terme à un échec thérapeutique. En effet, les modifications physiopathologiques causées par la mucoviscidose peuvent conduire à une efficacité de l'antibiothérapie différente chez les patients. Des modifications des paramètres pharmacocinétiques ont été observés avec notamment (i) une augmentation du volume de distribution et (ii) une augmentation de la clairance hépatique ou rénale. Chez les patients atteints de mucoviscidose, une augmentation des doses administrées ainsi que de la fréquence d'administration est ainsi souvent préconisée. De plus, pour favoriser un bon schéma thérapeutique et assurer la guérison des infections, il est important de connaître les modifications pouvant être liées à la présence de la maladie.

## 2.4 Antibiotiques temps-dépendant et concentration-dépendant

L'étude des paramètres PK/PD permet de déterminer le type d'antibiotique. Ainsi, les antibiotiques temps-dépendants sont différenciés des antibiotiques concentration-dépendants. En effet, la vitesse de bactéricidie dépend du type d'antibiotique. L'efficacité des antibiotiques temps-dépendant dépend du temps pendant lequel l'antibiotique et le pathogène sont en contact en étant au-dessus de la CMI. Pour les antibiotiques concentration-dépendants, l'efficacité dépendra de la concentration (54). Les antibiotiques concentration-dépendants possèdent souvent une vitesse de bactéricidie rapide alors que pour les antibiotiques temps-dépendant cette dernière est plus lente (55).

## 2.5 Perfusions continues

Dans le traitement des infections, les antibiotiques administrés par voie IV peuvent être perfusés de manière continue ou discontinue. La perfusion discontinue est réalisée sur une durée d'administration de 30 minutes à 1 heure alors que la perfusion continue est réalisée sur une durée de 3 à 24 heures (56). Dans le cadre des antibiotiques temps-dépendants, pour lesquels l'efficacité est corrélée au temps passé au-dessus de la CMI, les perfusions continues sont à privilégier. Elles permettent ainsi d'optimiser les effets de ces antibiotiques et de maintenir la concentration plasmatique sur une durée suffisante (57). Pour ces antibiotiques, une dose de charge peut également être prescrite. Elle a une concentration supérieure à celle utilisée en continu et est administrée afin d'atteindre la CMI plus rapidement et donc de laisser le moins de temps possible au pathogène de s'adapter aux antibiotiques et de développer des résistances (58).

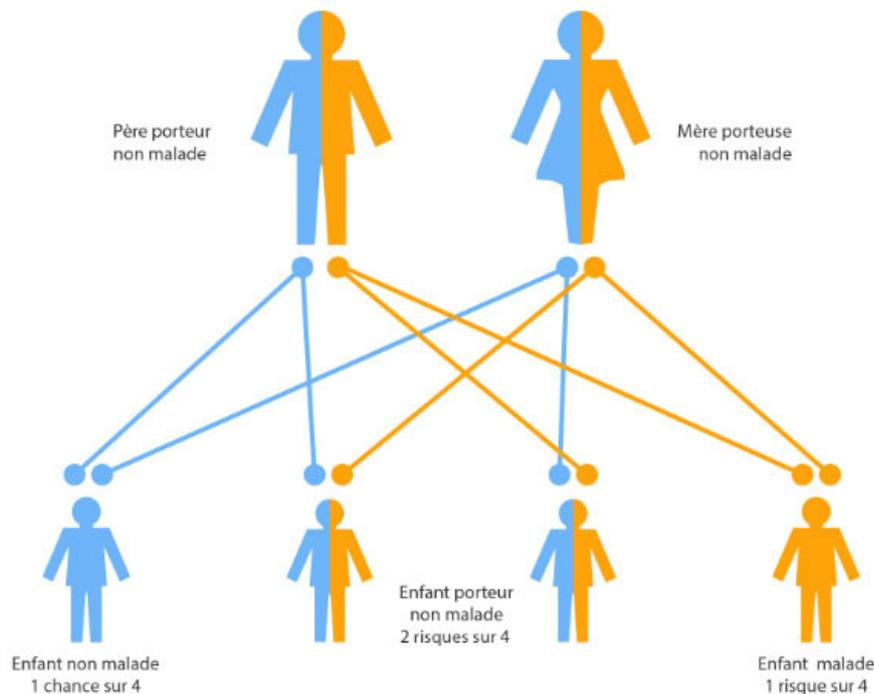
De nombreuses maladies nécessitent l'utilisation fréquente d'antibiotiques comme c'est le cas pour la mucoviscidose. La troisième partie abordera cette maladie ainsi que la prise en charge des patients présentant une infection bactérienne.

### 3. Mucoviscidose

#### 3.1 Epidémiologie et physiopathologie

La mucoviscidose est la maladie génétique rare la plus fréquente en France et dans les pays occidentaux. Elle touche environ une naissance sur 2 500 en Europe et en Amérique du Nord alors que l'incidence en France est de 1/4 500 naissances (59) (60).

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, c'est-à-dire transmise par chacun des deux parents et qui peut toucher aussi bien les femmes que les hommes (figure 5). Pour déclarer la maladie, les deux allèles du gène doivent être mutés. Chaque parent transmet un allèle muté : les parents sont soit eux-mêmes atteints de mucoviscidose (ils possèdent chacun deux allèles mutés), soit ils ne le sont pas et sont dans ce cas appelés porteurs sains (ils possèdent chacun un seul allèle muté). En France, on estime qu'il y a plus de 2 millions d'hétérozygotes (porteurs sains) (61).



**Figure 5 :** Transmission autosomique récessive (source : Association Grégory Lemarchal - <https://www.association-gregorylemarchal.org/quest-ce-que-la-mucoviscidose>)

Cette maladie est due à une mutation du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) qui est situé sur le bras long du chromosome 7 et qui code pour une protéine transmembranaire qui intervient dans la régulation du transport des ions chlorure (Cl<sup>-</sup>) à travers la barrière épithéliale (62). Il existe plusieurs types de mutations dans la mucoviscidose. En France, la mutation la plus fréquente est la délétion de l'acide aminé 508, c'est-à-dire la phénylalanine. Cette mutation est appelée F508del. Le gène CFTR est exprimé au niveau de l'appareil respiratoire, de l'appareil digestif et des organes génitaux. La protéine est également retrouvée au niveau des glandes salivaires et sudoripares. Une étude sur des souris, ayant une mutation retrouvée dans la mucoviscidose, a montré une diminution de leur masse osseuse également appelée ostéopénie. La protéine CFTR serait donc également présente au niveau des ostéoblastes. La demi-vie de cette protéine chez un individu sain est de 16h alors qu'elle est de moins de 4h chez un patient atteint de mucoviscidose (63). La mucoviscidose entraîne alors des atteintes de divers organes. L'altération du transport ionique, et plus particulièrement des ions chlorure, entraîne une déshydratation de la surface bronchique ainsi qu'une diminution de l'évacuation du mucus. Une réponse inflammatoire faisant intervenir des polynucléaires neutrophiles est également observée. Cette réponse inflammatoire est due à un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires qui sont augmentées et les cytokines anti-inflammatoires qui sont diminuées. Cette exacerbation inflammatoire a pour conséquences des lésions bronchiques entraînant finalement une toux et une insuffisance respiratoire chroniques (64). Les poumons seront alors plus sensibles aux infections bactériennes. En effet, les récepteurs bactériens sont à découvert sur la muqueuse lésée et l'adhésion bactérienne est facilitée. Dans le cadre de la mucoviscidose, ces infections deviennent alors rapidement chroniques (63). Au niveau du système digestif, trois organes sont principalement touchés par la mutation : l'intestin, le foie et le pancréas. Concernant les intestins, les conséquences du blocage des sécrétions sont des douleurs abdominales, une diarrhée ainsi qu'une difficulté importante dans la prise de poids chez ces patients, entraînant ainsi des retards de croissance chez les enfants. Le foie est également touché avec une bile épaissie entraînant des lésions hépatiques. Le pancréas exocrine est responsable de la production de certaines enzymes participant à la digestion des aliments, plus particulièrement des graisses et permettant l'absorption des nutriments par l'intestin. Dans la mucoviscidose, les sécrétions contenant ces enzymes sont bloquées dans les canaux du pancréas. Ainsi, certains aliments sont mal digérés et passent directement dans les selles du patient (65). Enfin, concernant les organes génitaux, la mucoviscidose entraîne des problèmes de fertilité (66).

En France, depuis 2002 le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été mis en place pour tous les nouveau-nés. Elle rejoint les 4 autres maladies dépistées à la naissance que sont la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose et l'hyperplasie congénitale des surrénales (67). Pour la réalisation du test, qui se fait au troisième jour de la vie, une prise de sang au niveau du talon du nouveau-né est nécessaire (68). Cette prise de sang permettra le dosage de la Trypsine Immunoréactive (TIR) qui est une enzyme produite par le pancréas. Si le taux de TIR est élevé, la réalisation d'une analyse génétique sera demandée. Elle permettra de rechercher les éventuelles mutations du gène CFTR (62). Dans le cas où une ou deux mutations sont trouvées, un test à la sueur sera réalisé (69).

Certains des signes cliniques peuvent également orienter le diagnostic, parmi lesquels : (i) l'occlusion intestinale, appelée iléus méconial, (ii) l'absence de prise de poids, (iii) une mauvaise digestion, (iv) des selles grasses abondantes s'accompagnant parfois de douleurs abdominales, (v) une toux chronique avec une expectoration difficile pouvant provoquer une fatigue chez le patient ainsi (vi) qu'une sueur particulièrement salée (70).

Dans la mucoviscidose, certains symptômes sont donc présents dès la naissance. Ces derniers peuvent évoluer ou entraîner des complications. L'apparition de nouveaux symptômes est également possible.

### 3.2 Atteintes pulmonaires et place de l'antibiothérapie

Selon les patients, l'évolution de la maladie fait apparaître d'autres symptômes cliniques notamment au niveau du système respiratoire. Une déficience respiratoire ainsi que des complications pulmonaires sont responsables de la majorité des décès dus à la pathologie. Les complications surviennent majoritairement lors de l'adolescence (63). De ce fait, il est important de dégager les voies respiratoires aussi fréquemment que possible. Cette évacuation se fait à travers les séances de kinésithérapie respiratoire facilitant l'expectoration. D'autres alternatives sont également utilisées comme l'aérosolthérapie et la prescription d'antibiotiques lorsqu'une infection est présente. Même si la greffe pulmonaire reste la dernière alternative face à cette déficience pulmonaire, l'antibiothérapie a une place essentielle dans la prise en charge des exacerbations pulmonaires et permet une amélioration de l'espérance de vie des patients. Cette dernière est mise en place selon les complications et permet de limiter la dégradation de l'état respiratoire (63) (71).

Dans la mucoviscidose, l'éradication totale des germes par les antibiotiques n'est pas recherchée puisque très difficile à atteindre. C'est pourquoi le but de l'utilisation des antibiotiques est de diminuer les exacerbations pulmonaires et d'améliorer les conditions de vie des patients. Enfin, il est maintenant possible d'avoir recours à l'administration des antibiotiques par les Infirmiers diplômés d'Etat (IDE) en ambulatoire. Cette nouvelle prise en charge permet au patient d'améliorer encore ses conditions de vie.

Les antibiotiques peuvent être administrés sous différentes voies : inhalation, prise orale ou encore perfusion Intra-Veineuse (IV). Le choix de l'antibiotique est réalisé selon des référentiels de soins, rédigés grâce à des textes de consensus nationaux et internationaux. Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) regroupent les différents traitements utilisés pour une maladie rare donnée. Des recommandations concernant la prise en charge des infections et l'utilisation des antibiotiques y sont présentes. Les antibiotiques sont remis à jour de façon régulière. Ces derniers sont souvent utilisés hors AMM dans le cadre de la mucoviscidose (72). Dans ce contexte, le traitement peut durer de quelques jours à plusieurs mois. Le choix du traitement dépendra du germe en cause, de sa potentielle résistance aux antibiotiques et de la gravité de l'infection (clinique, fonctionnelle ou lésionnelle). De plus, le choix de l'antibiotique dépendra également des résultats obtenus lors de la précédente cure et est donc adapté à chaque patient.

Les infections étant très fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose, le recours répété aux antibiotiques est inévitable. Cependant, ce dernier entraîne chez de nombreux patients l'apparition de résistance aux antibiotiques et donc une difficulté à traiter les exacerbations suivantes. Le recours à une bithérapie est donc souvent retrouvé. Cela permet de limiter l'apparition de souches multirésistantes.

Pour terminer, des effets secondaires peuvent apparaître, dus à la toxicité des antibiotiques administrés. Les aminosides notamment, utilisés pour le traitement de certaines infections, peuvent entraîner une néphrotoxicité et une ototoxicité. Des surveillances par dosage plasmatique sont donc mises en place lors d'une antibiothérapie chez des patients atteints de mucoviscidose (63).

### 3.2.1 Cas de la pipéracilline-tazobactam

Dans le cadre de la mucoviscidose, les échecs de l'antibiothérapie peuvent avoir pour cause des échecs dus aux pathogènes (résistance, effet inoculum) ou pharmacologiques (mauvais dosage ou bactéricidie faible par exemple). Pour cela, il est important de s'intéresser aux paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques mais aussi aux potentielles modifications liées à la pathologie. La caractérisation du mode de fonctionnement de l'antibiotique, c'est-à-dire s'il est temps-dépendant ou concentration-dépendant est également primordiale afin d'adapter au mieux le mode d'administration des traitements. L'efficacité de l'antibiothérapie sera optimisée avec la prise en compte de tous ces paramètres.

Dans les infections pulmonaires, trois germes sont principalement retrouvés dans la mucoviscidose : *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *P. aeruginosa* (73). Dans le cas de *P. aeruginosa*, l'antibiothérapie de référence associe une bêta-lactamine (ceftazidime, méropénème, pipéracilline-tazobactam) et un aminoside (tobramycine, amikacine) (69). Le traitement se déroule sur une période recommandée de 14 jours (74). Dans la majorité des cas, les perfusions continues prescrites dans la mucoviscidose couvrent 12 heures de traitement, à raison de deux perfusions par jour (75). En ce qui concerne les bêta-lactamines, dont la pipéracilline-tazobactam, des données issues de la littérature confirment que la perfusion continue est à privilégier et son utilisation a montré son efficacité dans la prévention de l'émergence de souches résistantes (76).

### 3.2.1.1 Pharmacocinétique de la pipéracilline-tazobactam

La pipéracilline-tazobactam correspond à l'association d'un antibiotique, la pipéracilline, et d'un inhibiteur des bêta-lactamases, le tazobactam. En effet, comme cité précédemment, les bactéries peuvent, dans le cadre du développement d'une résistance, créer des enzymes responsables d'inactiver l'antibiotique. Dans le cas de cette association, le tazobactam agit donc en inhibant les bêta-lactamases qui sont les enzymes responsables d'une potentielle inactivation de la pipéracilline. L'intérêt de cette association est donc d'élargir le spectre d'action ainsi que de traiter des infections plus ou moins sévères (77).

Concernant la pipéracilline-tazobactam, elle présente une mauvaise biodisponibilité par voie orale, d'où une administration exclusive par voie IV. La distribution est importante dans tous les tissus ainsi que les liquides biologiques. La distribution dans le poumon, siège des infections retrouvées dans la mucoviscidose, y est également importante. La pipéracilline est métabolisée en un métabolite, considéré comme étant inactif d'un point de vue microbiologique. L'excrétion est majoritairement rénale (par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) et minoritairement biliaire et est rapide. Le pourcentage de la dose administrée retrouvée dans les urines pour la pipéracilline est de 68%, alors qu'il est de 80% pour le tazobactam. Enfin, la demi-vie de cet antibiotique est courte : de 0,7 à 1,2 heures, ce qui explique la nécessité d'une administration plusieurs fois par jour (78).

### 3.2.1.2 Pharmacodynamie de la pipéracilline-tazobactam

L'association pipéracilline-tazobactam est un antibiotique temps-dépendant appartenant à la famille des bêta-lactamines. Comme vu précédemment, son efficacité dépend du temps passé au-dessus de la CMI.

Comme décrit précédemment, seule la pipéracilline possède une activité anti-bactérienne, le tazobactam inhibant les bêta-lactamases (77). En effet, *P.aeruginosa* est naturellement résistant à un grand nombre de molécules. Ce pathogène, quelle que soit la souche, présente des bêta-lactamases. De plus, sa membrane étant peu perméable, la pénétration des bêta-lactamines est rendue difficile. Enfin, *P. aeruginosa* présente de nombreux mécanismes d'efflux actifs qui expulsent le produit en dehors de la bactérie afin de limiter son accumulation interne. Des résistances peuvent également être acquises avec la prise répétée d'antibiotiques (79).

Enfin, les bêta-lactamines sont concernées par l'effet inoculum (80). Ce dernier correspond à l'augmentation de la CMI des antibiotiques quand l'inoculum est élevé, c'est-à-dire que l'activité de l'antibiotique est atténuée si le nombre de bactéries est important (81). Or, dans la mucoviscidose, la charge bactérienne dans les sécrétions bronchiques est couramment élevée (82). Cet effet explique l'utilisation synergique d'aminosides, qui ne présentent pas d'effet inoculum, avec des bêta-lactamines (83). Il explique également l'utilisation de fortes posologies d'antibiotiques (82).

Toutes les prises en charge des patients, notamment concernant l'antibiothérapie, sont contrôlées et suivies dès leur plus jeune âge. La partie suivante présentera l'organisation de cette dernière dans la région Auvergne Rhône-Alpes.

### 3.3 Organisation de la prise en charge

#### 3.3.1 Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

Créés en 2002, les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, aussi appelés CRCM, sont responsables de l'organisation des soins pour les personnes atteintes de mucoviscidose (84). Ils sont situés en milieu hospitalier et accompagnent les patients et leurs familles. Il existe 45 CRCM en France. Les missions des CRCM sont (85) : (i) la prise en charge lors du diagnostic avec la confirmation et l'explication de la pathologie, (ii) l'explication de la stratégie thérapeutique, (iii) la coordination des soins, (iv) la recherche sur la pathologie et (v) la mise en place d'une démarche d'évaluation.

Suite au premier Plan National Maladies Rares en 2006, le CRCM de Lyon a été labellisé Centre de Référence, tout comme celui de Nantes. Ainsi, ces deux CRCM doivent assurer un niveau national d'expertise et contribuer à l'optimisation de la prise en charge de la mucoviscidose en France (85). Le Centre de Référence de Lyon regroupe deux CRCM : le CRCM pédiatrique de l'Hôpital Femme Mère Enfant et le CRCM adulte situé à l'hôpital Lyon Sud (86).

La prise en charge de la mucoviscidose est multidisciplinaire. La coordination des soins par différents personnels compétents est nécessaire. En effet, la mucoviscidose demande l'intervention de nombreux spécialistes tels qu'un pédiatre ou un pneumologue, un gastro-entérologue, un diabétologue, une infirmière coordinatrice, un médecin spécialiste en oto-

rhino-laryngologie, un kinésithérapeute, un pharmacien d'officine, un pharmacien hospitalier, un diététicien, un psychologue et tout autre professionnel pouvant avoir un impact dans la prise en charge. Afin de faire le lien entre tous ces spécialistes, deux personnes ont un rôle primordial (85) :

- Le coordinateur

Il a pour principale mission d'organiser les différentes consultations et les hospitalisations notamment les hospitalisations à domicile (HAD) et se doit d'assurer le bon déroulement des cures IV au domicile du patient. Dans la majorité des cas, le coordinateur est un(e) infirmier(e).

- Le médecin référent

Les nombreux spécialistes intervenant dans la prise en charge seront axés sur leur spécialité alors que le médecin référent aura une vision globale du patient et de l'évolution de la maladie. Il s'agit d'un pédiatre pour les enfants et d'un pneumologue ou d'un spécialiste de médecine interne pour les adultes.

### 3.3.2 Prise en charge de la mucoviscidose en région Auvergne Rhône-Alpes

En 2004, en région Auvergne Rhône-Alpes une amélioration de la prise en charge de la mucoviscidose a été initiée avec la création d'un réseau de professionnels, appelé Ensemble pour la prise en charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne (EMERAA). Le réseau est composé de professionnels issus des 5 CRCM de la région ainsi que de professionnels libéraux et de Prestataires de Santé à domicile (PSAD). Les différents objectifs du réseau sont l'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie des patients, l'organisation de la formation initiale et continue des professionnels intervenant dans la prise en charge afin d'avoir une harmonisation dans cette dernière, la pérennisation de la recherche, l'optimisation du coût de la prise en charge et le suivi et l'évaluation de l'activité du réseau (87). Ces objectifs sont notamment atteints grâce à la préparation centralisée des cures d'antibiotiques qui sont administrées au domicile du patient. Cette pratique est réalisée à Lyon depuis 1995. Pour cela, les antibiotiques sont préparés dans des diffuseurs portables. Les antibiotiques disponibles en ville, pour lesquels les données de stabilité sont disponibles, sont préparés au niveau de la Pharmacie Centrale (PC) des

Hospices Civils de Lyon (HCL) dans des conditions aseptiques selon les BPP (73). Les diffuseurs sont ensuite livrés au domicile du patient par un PSAD et doivent être conservés au réfrigérateur au domicile du patient. Les préparations livrées couvrent une durée maximale de 7 jours de traitement. Les diffuseurs assurent une administration continue ou discontinue du produit. Ainsi, plusieurs antibiotiques sont préparés par la PC dans le cadre d'infections diverses. Pour les infections par *P. aeruginosa*, avant 2015, la Tazocilline®, qui correspond au princeps et pour laquelle les données de stabilité sont validées, était utilisée pour la reconstitution centralisée. Cette activité s'est toutefois arrêtée suite à des ruptures d'approvisionnement du princeps ainsi qu'un changement de marché de la pipéracilline-tazobactam, qui est le générique. En effet, la formulation du générique étant différente de celle du princeps et, en l'absence d'une équivalence stricte, les données validées de stabilité du générique étaient manquantes.

## Partie 2 – Conception d’une étude clinique par la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon

La partie 2, qui sera axée sur l'instauration d'une RIPH présentera dans un premier temps la justification de la mise en place d'une étude clinique au sein de la PC. Les objectifs et la méthodologie pour la conception du protocole de l'étude seront abordés. La proposition du protocole ainsi que l'organisation de l'étude seront également détaillées. Les parties suivantes présenteront les risques et contraintes et les critères de jugement de l'étude ainsi que la gestion et la conservation des données. Pour rappel, l'étude porte sur les infections à *P. aeruginosa* traitées par pipéracilline-tazobactam.

### 1. Justification de la mise en place de l'étude clinique

Suite à une rupture d'approvisionnement de la Tazocilline®, une précédente étude a été initiée au sein du service pour valider la stabilité de la pipéracilline-tazobactam générique en perfusion continue sur 24 heures dans les conditions de préparation, transport et conservation de la PC. En effet, la PC prépare les diffuseurs pour une conservation sur plusieurs jours. Les diffuseurs préparés doivent être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à l'administration au patient et peuvent être conservés jusqu'à 7 jours. Dans cette étude, plusieurs critères ont été analysés tels que le pH, l'osmolarité, l'écoulement de la perfusion et la présence de particules non visibles. Tous les résultats rendus sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne pour les préparations injectables (88). Cependant, l'écoulement du produit n'est pas satisfaisant remettant en cause l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam et entraînant la suspension de l'activité de reconstitution par la PC des diffuseurs de pipéracilline-tazobactam prêts à l'emploi pour perfusions continues. En effet, en 24 heures, seule 83% de la dose journalière est administrée. Actuellement, les diffuseurs de pipéracilline-tazobactam sont donc préparés extemporanément au domicile du patient par l'IDE. Cette même étude a également démontré que ces difficultés sont aussi observées lors de la préparation des diffuseurs par les IDE et également lors de l'utilisation du princeps. Les patients ne recevraient donc pas la totalité de la dose prescrite et préparée au bout des 24 heures de perfusion : en moyenne sur 24 heures, 83% de la dose journalière est administrée.

Une autre étude menée à la PC avait pour objectif l'évaluation de la satisfaction des IDE concernant la centralisation de la préparation des cures. Le sondage a ainsi pu mettre en évidence que 74% des infirmières interrogées ont davantage confiance aux préparations centralisées que ce soit pour la détection des erreurs de prescriptions, pour la gestion de la cure ou pour la limitation du risque infectieux lorsque les diffuseurs sont préparés par la PC

(89). En effet, à la PC, les diffuseurs sont préparés de façon aseptique dans une zone à atmosphère contrôlée, ce qui n'est pas le cas lorsque les diffuseurs sont préparés chez les patients. De plus, l'étude menée a révélé l'effet bénéfique des préparations centralisées sur l'autonomie du patient ainsi que sur la relation patient/IDE. La reprise de la préparation centralisée des diffuseurs continus de pipéracilline-tazobactam permettrait ainsi d'assurer une sécurité dans la préparation des cures, d'assurer la qualité et la prise en charge ainsi que la satisfaction des patients et des IDE.

Pour finir, la préparation centralisée des cures d'antibiotiques permet une réduction des coûts. A ce sujet, en 2013, une étude à la PC des HCL a démontré qu'avec la préparation centralisée des cures d'antibiotiques pour les patients atteints de mucoviscidose une économie de 247 515€ à la Sécurité Sociale a pu être faite. En 2019, une deuxième étude a confirmé ce résultat avec une économie estimée à 384,55€ en moyenne par cure antibiotique (73).

## 2. Objectifs de l'étude

L'enjeu final de cet essai est d'évaluer l'opportunité de reprendre l'activité de préparation centralisée des cures de pipéracilline-tazobactam par la PC. Pour cela, il est nécessaire d'objectiver le maintien, dans les conditions de reconstitution par l'unité de préparations stériles de la PC et en dépit du défaut d'écoulement du produit, de la concentration plasmatique en pipéracilline au-dessus de la valeur cible théorique.

En l'absence de données concernant la reconstitution extemporanée des diffuseurs, des données seront récoltées en parallèle sur les diffuseurs préparés par les IDE.

L'hypothèse de ce protocole et des dosages sera donc de tester si les deux approches (préparation centralisée vs. préparation extemporanée) ont une efficacité supérieure à 95%.

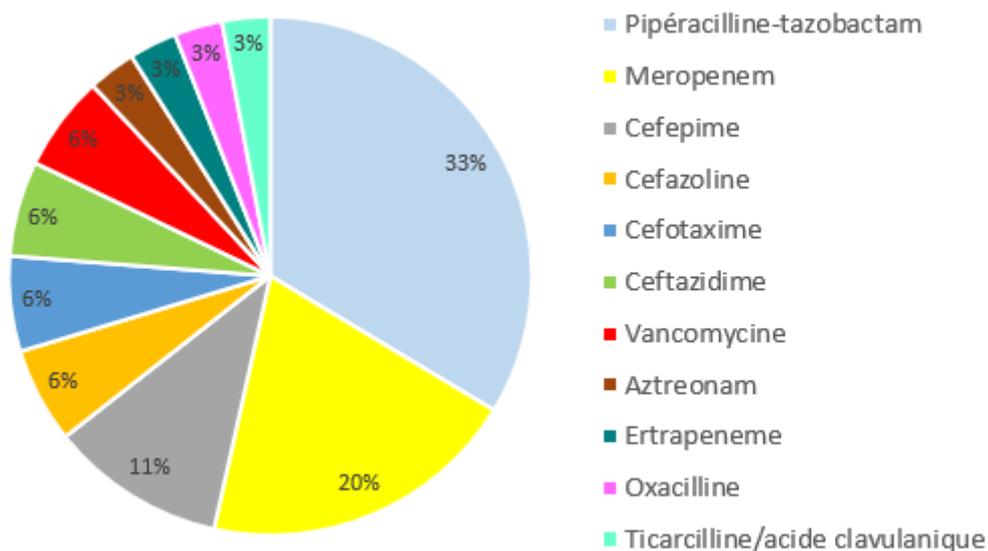
## 3. Méthode pour la conception du protocole

Pour élaborer le protocole de la RIPH, une étude bibliographique a été réalisée. Il a été décidé d'étudier les pratiques existantes pour répondre au même objectif que celui fixé. En effet, pour élaborer le protocole, plusieurs aspects devaient être étudiés comme le nombre de patients à inclure, le nombre et le moment des prélèvements ou le schéma de traitement (diffuseurs préparés par l'IDE vs. diffuseurs préparés par la PC). Pour cela, des articles publiés dans des revues scientifiques, ont été sélectionnés selon les critères suivants : articles

qui incluait des perfusions d'antibiotiques intraveineuses et continues avec une étude de l'efficacité du traitement par une étude pharmacocinétique. Plusieurs critères ont également permis d'exclure certains articles. Ainsi, ceux qui mentionnaient des modélisations ou des études non réalisées chez l'homme ou pour lesquels il y avait une absence de schéma d'administration ou du moment de prélèvement ont été écartés. Au final, 26 articles ont été sélectionnés (annexe 3).

### 3.1 Molécules étudiées

Dans les 26 articles, 11 molécules différentes ont été étudiées (figure 6) appartenant à plusieurs classes pharmaco-thérapeutiques (tableau 4). Dans 4 articles, l'étude de plusieurs molécules était faite.



**Figure 6 :** Répartition (en %) des molécules étudiées

**Tableau 4** : Répartition des classes pharmaco-thérapeutiques étudiées

Classe pharmaco-thérapeutiques	Pourcentage
<b>Beta-lactamines</b>	
Pénicillines	40%
Céphalosporines	28%
Penems	23%
Monobactam	3%
	<b>94%</b>
<b>Glycopeptides</b>	<b>6%</b>

La pipéracilline-tazobactam, qui sera la molécule étudiée dans cette RIPH, appartient aux bêta-lactamines et plus particulièrement à la famille des pénicillines. C'est donc principalement les articles mentionnant cette classe qui ont été retenus. La pipéracilline-tazobactam étant la molécule la plus étudiée dans les articles.

### 3.2 Effectif des patients inclus

Sur les 26 articles sélectionnés, 25 incluait des patients adultes, alors que le dernier article concernait exclusivement une population pédiatrique.

Le plus petit nombre de patients inclus dans un essai était de 9 alors que le plus grand était de 484 patients inclus. La médiane d'inclusion des 26 articles est de 54,5 patients inclus, toutes molécules confondues. Pour les articles étudiant la pipéracilline-tazobactam, la médiane de patients inclus était de 61.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion différaient en fonction de la pathologie étudiée, du type d'étude et de ses objectifs.

### 3.3 Prélèvements

Deux aspects sont à considérer concernant les prélèvements : le nombre de prélèvement à réaliser pour optimiser l'étude de la concentration plasmatique après perfusion et le moment auquel ces prélèvements doivent être faits. Les moments de prélèvements, après le début du traitement par perfusion continue variaient selon les articles et sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 5).

**Tableau 5 : Fréquence de prélèvement après début du traitement des articles étudiés**

Temps après le début de la perfusion continue	Nombre d'articles concernés
25 minutes	2
30 minutes	7
45 minutes	2
1 heure	8
1 heure 30	1
2 heures	6
3 heures	2
3 heures 30	1
4 heures	9
4 heures 30	1
5 heures	2
5 heures 30	1
6 heures	6
7 heures	1
7 heures 30	1
8 heures	5
12 heures	7
16 heures	2
18 heures	2
24 heures	15
25 heures	1
28 heures	1
29 heures	1
30 heures	1
32 heures	1
36 heures	2
48 heures	11

49 heures	1
52 heures	1
53 heures	1
54 heures	1
56 heures	1
60 heures	3
72 heures	8
84 heures	2
96 heures	4
108 heures	1
120 heures	2
132 heures	1
144 heures	1
156 heures	1
168 heures	2

Les prélèvements après 24 et 48 heures suivant le début du traitement sont les plus fréquents suivis des prélèvements après 1, 4, 12 et 72 heures. Pour 5 articles, un prélèvement était même réalisé au début de l'administration par perfusion ou même encore une demi-heure avant la perfusion pour 1 article.

Pour résumer, dans les articles étudiés, le nombre de prélèvements par étude allait de 1 à 18 avec une médiane de 4 prélèvements réalisés. Pour 21 articles, au moins 2 prélèvements, à des temps différents étaient réalisés au cours de l'étude. Pour la pipéracilline-tazobactam, les prélèvements allaient de 1 à 14 avec une médiane qui était également de 4 prélèvements.

Concernant le moment auquel les prélèvements étaient réalisés, 3 articles ne mentionnaient pas le moment du prélèvement. Sur les 23 articles restants, les moments de prélèvements étaient divers, avec une majorité des prélèvements réalisés à la fin de la perfusion (tableau 6).

**Tableau 6** : Moments du prélèvement pour l'étude de la concentration plasmatique

Moment de prélèvement	Nombre d'articles
Pendant la perfusion	8
A la fin de la perfusion	13
Pendant la perfusion et à la fin de la perfusion	2

Sur les 12 articles étudiant la piperacilline-tazobactam, 7 d'entre eux avaient un prélèvement réalisé en fin de perfusion.

#### 4. Proposition de protocole

##### 4.1 Caractéristiques de l'investigation clinique

Le protocole proposé nécessitant la participation de personnes humaines et suite à l'adoption de la loi Jardé, l'investigation clinique est qualifiée de RIPH. En effet, des données et des prélèvements supplémentaires à ceux déjà existants pour une cure seront nécessaires à la recherche. L'étude nécessitant uniquement l'ajout de tubes lors des prélèvements sanguins, l'étude sera donc une RIPH de catégorie 2.

La RIPH menée sera une étude descriptive, non randomisée et monocentrique. L'étude sera réalisée en ouvert.

Le simple et le double aveugle ne sont pas applicables dans cet essai. En effet, il existera un seul groupe de patients, donc sans répartition aléatoire, avec une seule modalité d'administration : administration de piperacilline-tazobactam par perfusion continue.

L'utilisation d'un placebo n'est pas possible dans l'étude puisque les patients inclus présentent une infection. Tous les patients doivent donc recevoir un traitement. De plus, aucun traitement comparateur ne sera utilisé, le but étant d'évaluer les pratiques et non pas de comparer l'efficacité de plusieurs traitements.

## 4.2 Informations sur les participants

### 4.2.1 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été décidés après recensement des patients déjà traités par pipéracilline-tazobactam et pris en charge par la PC ainsi que sur la prise en compte de la division géographique de la prise en charge des patients (CRCM adulte vs. CRCM pédiatrique).

### 4.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion à l'étude sont :

- Critères relatifs à la population étudiée : patients âgés de 18 ans ou plus et donc pris en charge par le CRCM adulte, patients des deux sexes
- Critères de gravité et d'évolutivité de la pathologie : patients atteints de mucoviscidose et présentant une infection pulmonaire par *P. aeruginosa*
- Critère relatif aux traitements/stratégies/procédures : patients nécessitant une cure par pipéracilline-tazobactam en perfusion continue
- Critères relatifs à la réglementation : patients ayant donné leur consentement oral ou écrit
- Critères nosologiques : infection à *P. aeruginosa* avec signes cliniques tels que toux, expectorations épaisses, opaques et dyspnée avec consultation préalable par un médecin
- Critères relatifs à la grossesse et allaitement : l'inclusion de femmes enceintes et/ou allaitantes pourra se faire uniquement après approbation du médecin les prenant en charge et uniquement si le bénéfice est supérieur aux risques encourus pour la mère et le fœtus. Aucune contraception n'est demandée durant la durée de l'essai.

### 4.2.3 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont :

- Critères relatifs à la population étudiée : patients âgés de moins de 18 ans et pris en charge par le CRCM pédiatrique
- Critères relatifs à la réglementation : patients n'ayant pas donné leur consentement

#### 4.2.4 Arrêt prématuré ou définitif d'une participation

L'arrêt prématuré ou définitif d'une participation peut survenir à tout moment. En effet, les patients inclus sont libres de retirer leur consentement au cours de l'étude ou d'en sortir. Les données recueillies jusqu'à la sortie seront toutefois analysées. La décision de l'arrêt de l'étude pour un patient peut également être prise par l'investigateur. Les raisons des sorties devront être documentées par ce dernier.

Dans le cas de l'étude initiée par la PC des HCL, les critères de sortie d'étude sont : (i) l'arrêt prématuré du traitement, (ii) l'apparition d'effets indésirables lors du traitement (i.e., allergies), (iii) l'hospitalisation du patient.

Les effectifs de l'étude seront maintenus, dans la mesure du possible par l'inclusion de nouveaux patients. En effet, tous les patients sortis de l'étude seront remplacés dans la mesure où une nouvelle cure par pipéracilline-tazobactam est nécessaire pour un patient et que les critères d'inclusion et de non-inclusion sont respectés.

En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur devra, dans la mesure du possible, reprendre contact avec le sujet concerné afin d'obtenir la raison de la perte de vue.

#### 4.3 Taille de la population et modalités de recrutement

Au vu du nombre de patients traités par pipéracilline-tazobactam sur une période et pris en charge par la PC des HCL, le nombre de patients estimé qui seront inclus dans l'étude sera moins important que la médiane des articles étudiés pour concevoir le protocole.

Le recrutement se fera selon les critères d'inclusion et de non inclusion cités précédemment et après consultation au CRCM adulte avec évaluation de l'état général et des signes cliniques. L'information des patients, sur les objectifs et contraintes de l'étude devra être réalisée de façon claire et précise par le médecin. Le droit de refuser de participer ainsi que le droit de retirer son consentement à tout moment sera également abordé. En cas de participation à l'essai, le recueil du consentement libre, éclairé et écrit sera également réalisé lors des consultations au CRCM. Un formulaire d'information et de consentement signé devra alors être conservé par l'investigateur et une copie sera transmise au patient.

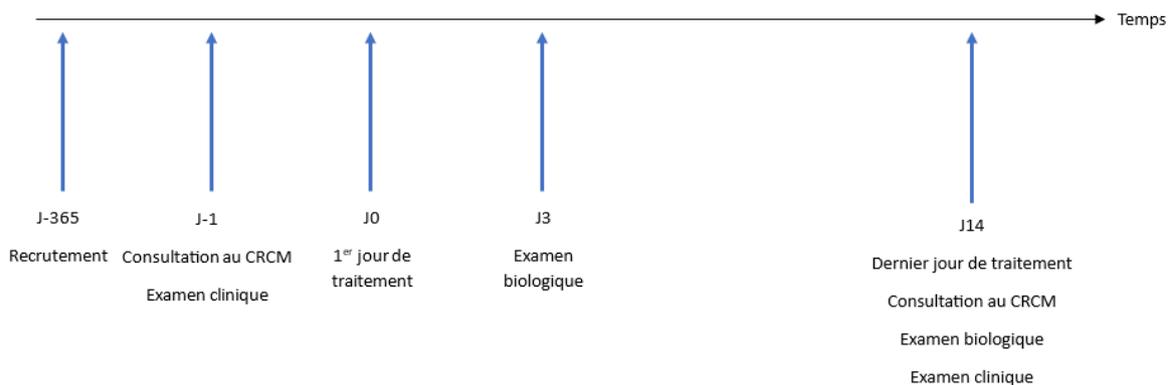
Le recrutement se fera sur une période de 12 mois. La durée totale de l'étude sera donc de 12 mois et 14 jours maximum, la date de fin de recherche correspondant à la fin de la participation de la dernière personne incluse.

## 5. Organisation de l'étude

### 5.1 Schéma général de l'étude

L'objectivation de cette étude se fera à travers une perfusion continue (12 heures) et à l'aide de diffuseur portable prêt à l'emploi et conservé au réfrigérateur du patient jusqu'à 144 heures soit 6 jours. Le dosage portera uniquement sur la pipéracilline, le tazobactam n'ayant pas d'activité antibactérienne comme vu précédemment.

Le schéma général de l'étude est décrit ci-dessous (figure 7) :



**Figure 7** : Schéma général de l'étude

Les examens de suivi ainsi que les actions qui y seront réalisées sont résumés dans le tableau suivant (tableau 7) :

**Tableau 7** : tableau récapitulatif des étapes de suivi de l'étude

	Recrutement	Pré-inclusion	Inclusion	Suivi	Consultation de fin d'étude
Moment Action	J-365	J-1	J0	J3	J14
Consentement éclairé	X				
Examen clinique		X			X
Examen biologique				X	X
Dispensation des traitements			X	X	
Observance			X	X	X

## 5.2 Déroulement de l'étude

Après l'inclusion d'un patient dans l'étude, la prescription de perfusions continues de pipéracilline-tazobactam sera envoyée au service de préparations stériles de la PC des HCL.

Le schéma d'administration restera le même pour l'étude que pour une cure habituelle. La cure d'antibiotique comprendra la pipéracilline-tazobactam mais également un aminoside comme cité précédemment. Une cure se déroule sur 14 jours. L'aminoside est pris une fois par jour sur 30 minutes. La pipéracilline-tazobactam est administrée en continu sur 12h (2 diffuseurs par jour), avec éventuellement une dose de charge en début de cure. La posologie sera calculée en fonction du poids du patient et selon les recommandations du PNDS. Pour chaque patient, les deux modalités (préparation centralisée vs. préparation extemporanée) seront étudiées.

Comme pour une cure habituelle, deux prélèvements ont lieu au cours de la cure. Dans un premier temps, un dosage de l'aminoside est réalisé au jour 3 de la cure. Ce dernier permet d'évaluer la toxicité de l'aminoside et donc d'envisager, selon la cinétique, un réajustement des doses si nécessaire. Un second prélèvement a lieu à la fin de la cure afin de doser la créatinine et vérifier l'absence de toxicité rénale (figure 8).

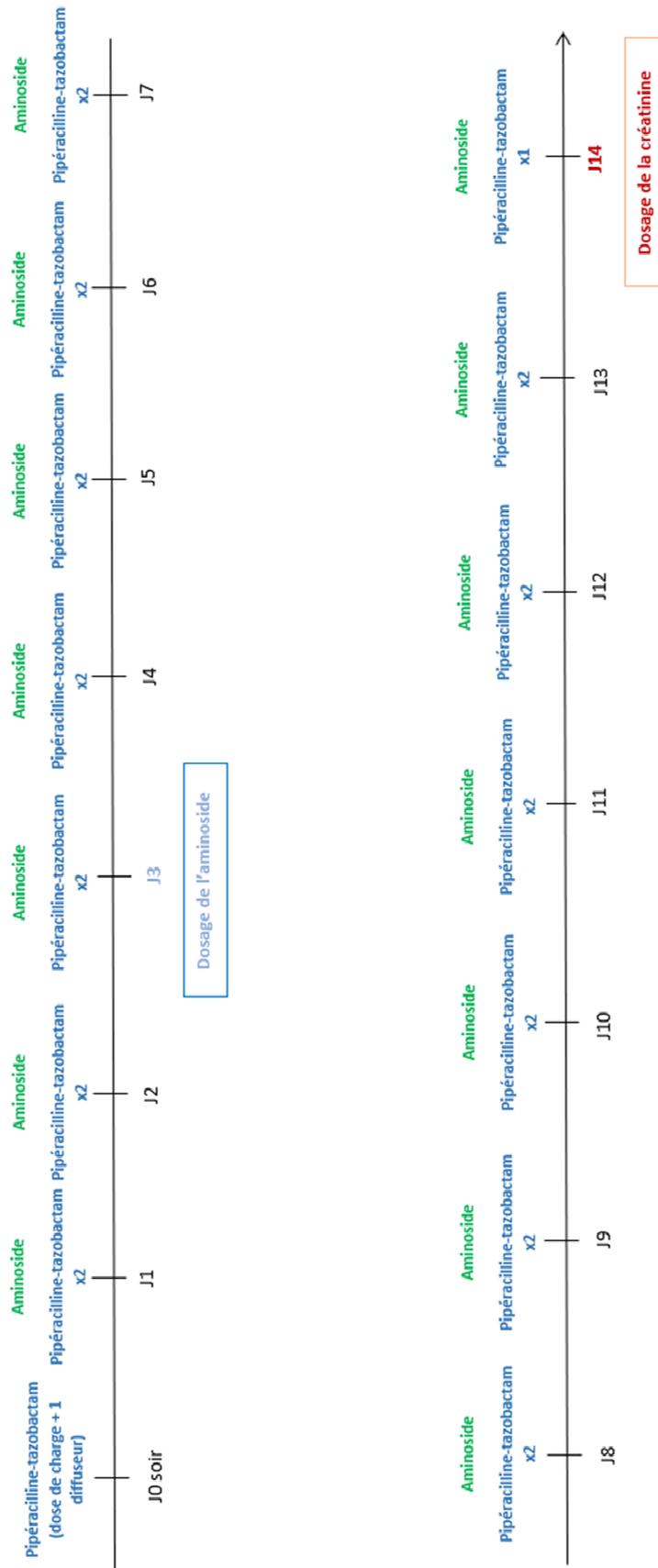
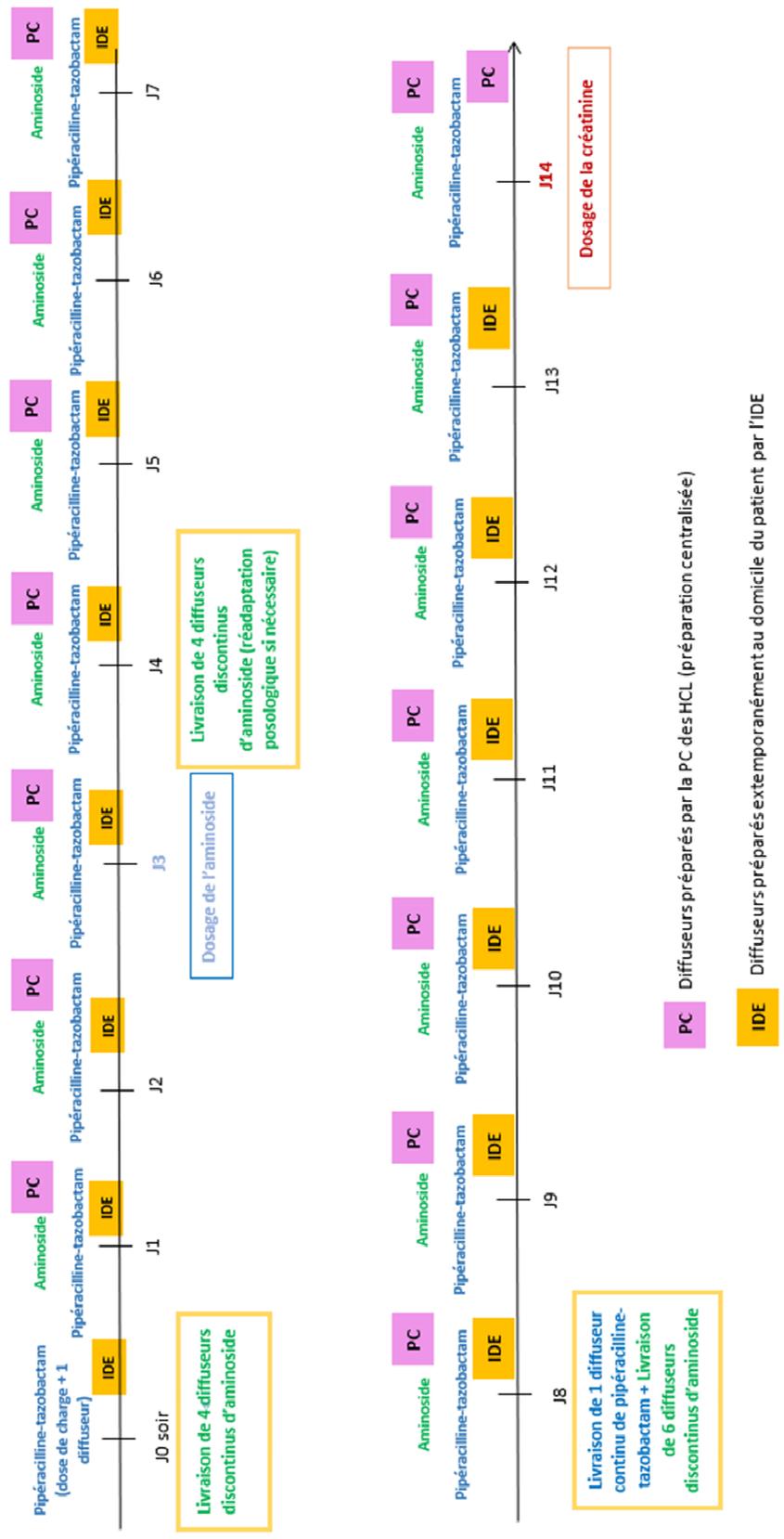


Figure 8 : Schéma d'une cure habituelle par pipéracilline-tazobactam

Pour la première semaine de cure, seuls les diffuseurs d'aminosides seront préparés par la PC des HCL. Une première préparation sera faite, contenant 4 diffuseurs discontinus d'aminosides. Puis, selon les résultats du dosage de l'aminoside, 4 autres diffuseurs discontinus seront préparés avec un réajustement des doses si nécessaire. Pour une question d'éthique, les diffuseurs de pipéracilline-tazobactam seront préparés selon les pratiques actuelles, c'est-à-dire directement au domicile du patient par l'IDE. La deuxième semaine, seul un diffuseur de pipéracilline-tazobactam sera préparé par la PC des HCL et sera administré le dernier jour au patient. Ce choix a été fait pour éviter, si l'efficacité des diffuseurs préparés par la PC des HCL ne s'avérait pas suffisante, que le traitement soit inefficace vis-à-vis de l'infection. De ce fait, aucun risque notable n'est attendu : le patient aura reçu son traitement comme habituellement, hormis le dernier diffuseur. Le risque est donc que ce dernier soit partiellement efficace, ce qui représente 1 diffuseur sur les 28 administrés pendant la cure (2 diffuseurs par jours sur 14 jours). Les diffuseurs préparés seront livrés au domicile du patient par le prestataire de service et seront à conserver au réfrigérateur (figure 9).



**Figure 9 :** Répartition des diffuseurs préparés par un procédé extemporané ou centralisé

### 5.3 Les prélèvements

Le type d'échantillon collecté sera du sang veineux. Les quantités recueillies seront de 2 mL. Les tubes seront conservés au réfrigérateur et devront être acheminés dans les 12 heures au laboratoire de toxicologie des HCL.

Aucun prélèvement supplémentaire ne sera nécessaire pour l'étude, seuls des tubes seront ajoutés lors des prélèvements déjà réalisés (figure 10). En effet, lors du prélèvement veineux réalisé par l'IDE au domicile du patient pour dosage de l'aminoside au 3<sup>ème</sup> jour de cure, des tubes seront ajoutés afin de doser la pipéracilline du diffuseur préparé par l'IDE, soit 72 heures après le début de l'étude. Dans le cas de l'étude, les prélèvements se feront donc à la fin de la perfusion, pour tous les patients. Les tubes seront ensuite acheminés, comme habituellement, par le prestataire de service au Centre de Biologie et de Pathologie de l'Hôpital Lyon Sud des HCL où ils seront analysés. Les résultats seront ensuite envoyés à l'équipe pharmaceutique de l'Hôpital Pierre Garraud afin d'évaluer la cinétique de la pipéracilline. Lors du prélèvement de la créatinine, au 14<sup>ème</sup> jour de cure, des tubes seront également ajoutés afin de doser cette fois-ci la pipéracilline du diffuseur préparé par la PC des HCL, soit 336 heures après le début de l'étude et 12 heures après le début de perfusion du diffuseur préparé par la PC. Ce prélèvement sera réalisé en hôpital de jour au CRCM adulte lors de la consultation de fin de cure qui a lieu au 14<sup>ème</sup> jour. Les prélèvements seront ensuite acheminés jusqu'au Centre de Biologie et de Pathologie de l'Hôpital Lyon Sud des HCL pour être analysés. Ainsi, pour chaque cas (préparation extemporanée vs. préparation centralisée), un seul prélèvement sera collecté.

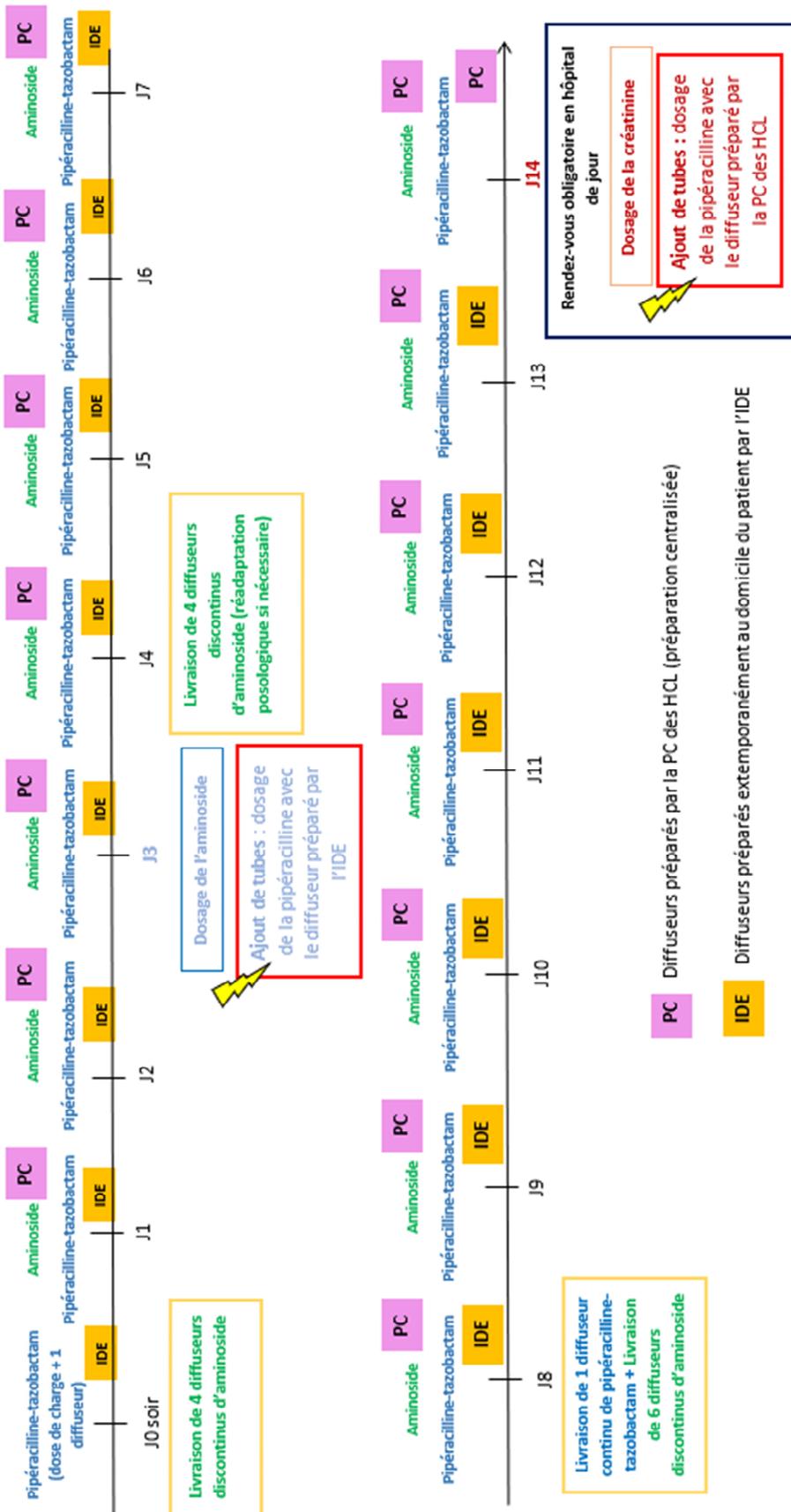


Figure 10 : Représentation des moments de prélèvements sanguins au cours de la cure

#### 5.4 Visites de suivi et de fin de recherche

Durant l'étude, le traitement étant préparé et administré dans les conditions habituelles, aucune visite de suivi ne sera nécessaire. Cependant, et comme habituellement, une visite de fin de traitement sera programmée pour évaluer l'efficacité clinique du traitement. Elle comprendra les mêmes examens cliniques et paracliniques que la visite d'inclusion (exploration fonctionnelle respiratoire et examen clinique). La fin de la recherche correspondra à l'efficacité clinique du traitement.

#### 6. Risques et contraintes

Aucun risque notable est attendu. La pratique actuelle montre une efficacité sur les signes cliniques et seul un diffuseur préparé par la Pharmacie Centrale sera administré à la fin du traitement. Le patient aura ainsi reçu son traitement comme habituellement, hormis le dernier diffuseur. Le risque est donc que ce dernier soit partiellement efficace, ce qui représente 1 diffuseur sur les 28 (2 diffuseurs par jours sur 14 jours).

#### 7. Critères de jugement

Une éradication de *P. aeruginosa* ne sera pas le critère de jugement de cette étude puisque dans le cas de porteurs chroniques, l'éradication totale n'est pas possible. Seul l'examen clinique permettra d'affirmer l'efficacité clinique de la cure.

Dans le cas de bactéricides temps-dépendants, le quotient inhibiteur doit être de 8. Ainsi, la Cmax désirée pour cette étude est de 8 CMI (58). Selon le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) *P. aeruginosa* n'est naturellement pas résistant à la pipéracilline-tazobactam. Dans le cas d'espèces sensibles, la CMI de l'antibiotique utilisé doit être inférieure ou égale à la concentration critique basse pour éradiquer le pathogène (90). Cependant, chez les patients atteints de mucoviscidose, lorsque l'infection par *P. aeruginosa* devient chronique, l'éradication totale de ce germe devient impossible. En effet, l'utilisation répétée d'antibiotiques peut induire le développement de mécanismes de résistance par *P. aeruginosa*. Selon la CASFM, pour une espèce résistante, la CMI de l'antibiotique utilisé doit être supérieure à la concentration critique haute de cet antibiotique. Dans le cas de souches résistantes de *P. aeruginosa* et avec l'utilisation de pipéracilline-tazobactam, la CMI doit donc être supérieure à 16 mg/L (90). Ainsi, pour assurer l'efficacité de la cure, la cinétique obtenue avec les diffuseurs préparés par la PC des

HCL devra démontrer une concentration plasmatique supérieure à 128 mg/L pour estimer avoir une efficacité de 100%.

#### 8. Gestion et conservation des données

Suite à l'article R. 1123-61 du code de la santé publique et selon l'article 2 de l'arrêté du 8 novembre 2006, les documents générés lors de l'étude et l'ensemble des données recueillies doivent être conservés au minimum 15 ans après la fin de l'étude ou de son arrêt anticipé (91).

## 9. Discussion

La prise en charge des infections respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose est une étape importante dans l'évolution de la maladie. Pour améliorer les conditions de vie, cette étape pluridisciplinaire peut aujourd'hui être réalisée au domicile du patient. En région Auvergne Rhône-Alpes, les diffuseurs peuvent être préparés de manière centralisée à la PC dans des conditions stériles afin d'assurer la sécurité des préparations. L'objectif de cette thèse était de proposer un protocole pour la mise en place d'une RIPH afin d'évaluer la préparation centralisée vs. extemporanée des diffuseurs continus de pipéracilline-tazobactam dans le cadre d'infection respiratoire à *P. aeruginosa*.

Plusieurs protocoles ont été pensés étudiant plusieurs modalités de traitement. La durée de la cure réalisée avec les diffuseurs préparés de manière centralisée a notamment été discutée. Le nombre de prélèvements qui seront réalisés a lui aussi évolué durant ce travail. Lors de l'étude bibliographique d'essais similaires, plusieurs articles traitaient d'un nombre plus important de prélèvements au cours de l'étude. Cependant, le protocole proposé dans cette thèse tient compte des critères éthiques et économiques. En effet et comme cité précédemment, aucun prélèvement supplémentaire ne sera nécessaire, seuls deux tubes seront ajoutés aux tubes déjà prélevés. Cet aspect permet de limiter les actes invasifs liés à l'étude ainsi que de prélever uniquement le nombre d'échantillon nécessaire pour fournir un résultat pertinent et interprétable. Lors du recueil du consentement des patients, le consentement devra concerner le protocole de soins mais également l'ajout de deux tubes supplémentaires lors des prélèvements déjà existants. De plus, dans le cas où les résultats du diffuseur préparé par la PC ne seraient pas satisfaisants, il a été décidé qu'un seul diffuseur de ce type serait administré durant la cure. Concernant l'aspect économique, un des points forts du protocole élaboré concerne également une réduction des coûts associés. En effet, les coûts de l'études consisteront uniquement en l'ajout de tube et leur analyse. L'IDE réalisant les prélèvements se rend déjà quotidiennement au domicile du patient lors d'une cure et l'acte de prélèvement sera déjà réalisé pour doser l'aminoside et la créatinine. Le transport des tubes se fera également avec les tubes initialement prélevés, lors de la livraison des diffuseurs au domicile du patient ou lors de sa visite de contrôle de fin de cure.

Durant ce travail, des rendez-vous ont été réalisés avec des experts, notamment avec un statisticien. La principale difficulté rencontrée dans ce travail est le nombre restreint de patients pouvant être inclus dans l'étude au vu des patients traités par pipéracilline-tazobactam sur la période donnée et dont la prise en charge passe par la PC. En effet, il a été estimé un nombre maximal de 15 patients pouvant être inclus sur les 12 mois de recrutement.

L'objectif de ce protocole et des dosages sera donc de tester si les deux approches (préparation centralisée vs. préparation extemporanée) ont une efficacité supérieure à 95%. Le manque de puissance de l'étude ne permettra pas, en effet, de comparer les deux méthodes. Une étude de non-infériorité ne peut également pas être conduite dans la mesure où il n'existe pas de données permettant d'attester que la concentration plasmatique obtenue après l'utilisation du diffuseur préparé par l'IDE est la référence à atteindre. De plus, ce type d'étude nécessiterait un nombre plus important de patients.

En fonction des résultats de l'essai, deux schémas se posent donc : si avec le diffuseur reconstitué par la PC, la concentration plasmatique obtenue est supérieure à 8 fois la CMI, la reconstitution par la PC sera préférée. En effet, pour rappel, cette pratique permet notamment de sécuriser la préparation et entraîne une nette satisfaction de la part des patients et des professionnels de santé. Le deuxième schéma, qui est l'adoption de la préparation extemporanée par les IDE, sera adopté si la concentration plasmatique obtenue avec le diffuseur préparé par la PC est inférieure à 8 fois la CMI.

Au vu des résultats discutés dans cette thèse, le type de RIPH proposé s'oriente vers une RIPH de catégorie 2 à risques et contraintes minimales. Une expertise par des experts, notamment le CRCM adulte sera nécessaire. Un numéro ID-RCB sera ensuite demandé sur le site de l'ANSM. Les étapes suivantes sont la soumission de cette étude au CPP en vue d'une autorisation et l'information de l'ANSM.

Aujourd'hui, la mise en place de l'essai est retardée du fait des démarches réglementaires à entreprendre. La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) des HCL a cependant autorisé la reprise de l'activité et donc la centralisation des préparations en utilisant le princeps, la Tazocilline®, dans l'attente d'une solution plus pérenne avec le générique.

## CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M<sup>me</sup> ROCHE Sophie

Les essais cliniques permettent le développement de nouveaux médicaments mais certains sont également réalisés avec des médicaments possédant déjà des AMM. Avec l'évolution des exigences et réglementations et l'adoption de la loi Jardé en 2016, ces essais cliniques doivent être rigoureusement encadrés. De nombreux essais cliniques sont conduits dans grand nombre de maladies afin de permettre des avancées en matière de traitement ou de soins. Dans le cadre de la mucoviscidose, bien qu'il s'agisse de la maladie génétique rare la plus fréquente en France et dans les pays occidentaux et même si des avancées considérables ont déjà été réalisées, de nombreux essais cliniques sont aujourd'hui encore initiés. L'antibiothérapie ayant une place considérable dans le quotidien des patients atteints de mucoviscidose, l'amélioration des pratiques et du quotidien des patients paraît inévitable. Ces pratiques doivent cependant continuer d'assurer l'efficacité des traitements et l'obtention d'une réponse thérapeutique. Pour cela, l'étude des aspects de pharmacocinétique et de pharmacodynamie des antibiotiques est primordiale. Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose et d'étudier la concentration plasmatique de pipéracilline-tazobactam après perfusion continue, la mise en place d'un essai clinique à la Pharmacie Centrale a été initiée, conformément à la loi Jardé. L'utilisation de la pipéracilline-tazobactam, dans le cas des infections à *Pseudomonas aeruginosa* reste fréquente chez ces patients mais une étude menée par la Pharmacie Centrale a démontré un défaut d'écoulement du produit ne permettant pas la centralisation de la préparation des diffuseurs continus, qui sont aujourd'hui préparés directement au domicile du patient par les infirmiers diplômés d'Etat. L'enjeu de cette recherche est de reprendre l'activité de préparations centralisées des diffuseurs pour cet antibiotique et d'augmenter la sécurité du traitement. Le travail présenté dans cette thèse est l'élaboration du protocole de recherche basé sur des études similaires et prenant en compte les aspects éthiques. La rédaction du protocole d'étude a nécessité de nombreuses réflexions. Le protocole proposé se rapproche ainsi du déroulement d'une cure habituelle et minimise le caractère invasif de l'étude en limitant l'ajout de prélèvements sanguins. Après avoir contacté différents acteurs qui participeront à la recherche, notamment le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose adulte, le protocole doit être soumis au Comité de Protection des Personnes ainsi que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Une autorisation de ce dernier permettra de débiter la recherche.

Le Président de la thèse,  
Nom : Doléans-Jordheim Anne

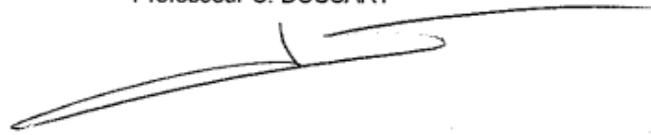
Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **22 DEC. 2023**  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature:



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



## Bibliographie

1. Inserm [En ligne]. La recherche clinique; 2021 [cité le 26 mai 2023]. Disponible: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/>
2. Agence du Numérique en Santé [En ligne]. Mise en œuvre d'une base nationale des essais cliniques; 2023 [cité le 13 mai 2023]. Disponible: <http://esante.gouv.fr/espace-presse/mise-en-oeuvre-dune-base-nationale-des-essais-cliniques>
3. Vaincre la Mucoviscidose [En ligne]. Répertoire | Classement des essais cliniques par thématique de recherche; Non daté [cité le 28 oct 2023]. Disponible: <https://essaiscliniques.vaincrelamuco.org/repertoire/pa2>
4. Inserm [En ligne]. Développement du médicament - de l'éprouvette à la pharmacie; 2017 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
5. Leem [En ligne]. Recherche et développement; 2023 [cité le 3 févr 2023]. Disponible: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
6. Leem [En ligne]. Le développement préclinique ou la première évaluation; 2006 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
7. Souchal M. Les alternatives aux essais toxicologiques préclinique in vivo des médicaments à usage humain [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux; 2021.
8. Santé.fr [En ligne]. Essais cliniques; 2020 [cité le 19 mars 2023]. Disponible: <https://www.sante.fr/essais-cliniques>
9. Société canadienne du cancer [En ligne]. Types et phases des essais cliniques; Non daté [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://cancer.ca/fr/treatments/clinical-trials/types-and-phases-of-clinical-trials>
10. Chippaux JP. Quelle éthique pour les essais de prévention ? Bull Soc Pathol Exot. 2008;85-9.
11. Ligue contre le cancer [En ligne]. Les différentes phases des essais cliniques; 2016 [cité le 19 mars 2023]. Disponible: [https://www.ligue-cancer.net/article/37840\\_les-differentes-phases-des-essais-cliniques](https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques)
12. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. Le développement du médicament; 2016 [cité le 19 mars 2023]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
13. Inserm [En ligne]. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé); 2017 [cité le 19 mars 2023]. Disponible: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>

14. Code de la santé publique - Article L5121-1-1 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032723055](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032723055)
15. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.
16. Leem [En ligne]. Les essais cliniques en 10 questions; 2018 [cité le 21 août 2022]. Disponible: <https://www.leem.org/publication/les-essais-cliniques-en-10-questions>
17. Pharmacomédicale [En ligne]. Développement et suivi des médicaments - Les points essentiels; 2017 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques/120-les-points-essentiels>
18. Inserm. « Code de Nuremberg » Traductions et adaptations en français [En ligne]. 2011 p. 1-11. Disponible: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
19. WMA [En ligne]. Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains; 2022 [cité le 3 févr 2023]. Disponible: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
20. DAJ [En ligne]. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Loi HURIET-SERUSCLAT); 1988 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/loi-n-88-1138-du-20-decembre-1988-relative-a-la-protection-des-personnes-qui-se-pretent-a-des-recherches-biomedicales-loi-huriet-serusclat/>
21. CPCHU-EC, SFPC. Guide professionnel [En ligne]. 2020 p. 1-57. Disponible: [https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/01/guide\\_professionnel-CPCHU-EC\\_20200117.pdf](https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnel-CPCHU-EC_20200117.pdf)
22. Deplanque D, Sénéchal-Cohen S, Lemaire F. Loi Jardé et règlement européen sur les essais de médicaments : harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations. *Therapies*. 1 mars 2017;72(1):63-71.
23. Chemtob-Concé MC, Cailleux A. L'impact des nouvelles dispositions de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine. *Médecine Droit*. 2013;2013(119):30-4.
24. Bazin JE. Recherche clinique en anesthésie réanimation : la loi Jardé en pratique. *Anesth Réanimation*. 2018;4(6):479-85.
25. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. Les catégories de recherches; 2016 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherche-impliquant-la-personne-humaine/foire-aux-questions/article/les-categories-de-recherches>
26. ARS Ile de France [En ligne]. Comités de protection des personnes (CPP); 2023 [cité le 11 mai 2023]. Disponible: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>

27. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. CCTIRS loi Jarde [En ligne]. Non daté p. 1-5. Disponible: [https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/CCITRS/70/0/CCTIRS\\_loi\\_Jarde\\_667700.pdf](https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/CCITRS/70/0/CCTIRS_loi_Jarde_667700.pdf)
28. SFRMS [En ligne]. La loi Jardé et son application en pratique; 2018 [cité le 21 août 2022]. Disponible: <https://www.sfrms-sommeil.org/recherche-2/loi-jarde-application-pratique/>
29. CNIL [En ligne]. Recherches dans le domaine de la santé : ce qui change avec les nouvelles méthodologies de référence; 2018 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-ce-qui-change-avec-les-nouvelles-methodologies-de-reference>
30. ICH [En ligne]. ICH Official web site; Non daté [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://www.ich.org/>
31. European Medicines Agency [En ligne]. EMA. ICH E6 (R2) Good clinical practice; 17 sept 2018 [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
32. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6 (R2) [En ligne]. 2018 p. 1-68. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf)
33. Manceron L. Le recrutement des patients dans les essais cliniques industriels: problématiques actuelles et perspectives d'amélioration [Thèse d'exercice]. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes; 2019.
34. ANSM [En ligne]. Nos missions - Encadrer les essais cliniques; Non daté [cité le 21 août 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
35. Traoré M. Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux; 2019.
36. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. SI RIPH 2G; Non daté [cité le 3 févr 2022]. Disponible: <https://siriph.sante.gouv.fr/si-riph-2g/#/login>
37. Santander D. Document d'aide à la rédaction de protocoles de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) pour solliciter l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux; 2019.
38. Lemaire F. La loi Jardé : ce qui change. Presse Médicale. 2019;48(3):238-42.
39. Craquelin M. Mise en place d'une recherche impliquant la personne humaine de catégorie III, exemple du protocole EPIECC [Thèse d'exercice]. Lille, France : Université de Lille; 2020.
40. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. Foire aux questions; Non daté [cité le 21 août 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherche-impliquant-la-personne-humaine/foire-aux-questions/>
41. Frairrot M. Les évolutions réglementaires en recherche clinique [Thèse d'exercice]. Rouen, France : Université de Rouen Normandie; 2019.

42. Code de la santé publique - Article R1123-46 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033418219](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033418219)
43. Leroux T. Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques. Focus sur l'association pipéracilline/tazobactam chez des patients de réanimation présentant un sepsis [Thèse d'exercice]. Rouen, France : Université de Rouen Normandie; 2020.
44. Santé publique France [En ligne]. Résistance aux antibiotiques; 18 nov 2022 [cité le 28 oct 2023]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
45. Jehl F. Mécanisme d'action, pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques.
46. Commission des médicaments HUG. COMED info - Bulletin d'information sur les médicaments [En ligne]. déc 2008 p. 1-10. Disponible: [https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/listmed/comedinfo/comed\\_info\\_2008\\_04.pdf](https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/listmed/comedinfo/comed_info_2008_04.pdf)
47. Toutain P. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir. *PratiqueVet.* 2012;414-7.
48. Lombard A. Modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique et nouvelles stratégies thérapeutiques en immuno-oncologie [Thèse d'exercice]. Marseille, France : Aix Marseille Université; 2019.
49. Le manuel MSD [En ligne]. Définition de la pharmacodynamie; 2021 [cité le 26 mai 2023]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pharmacodynamie/d%C3%A9finition-de-la-pharmacodynamie>
50. Bousquet-mélou A, Ferran A, Toutain PL. Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bull GTV.* 2012;(64):29-36.
51. Mignaval F, Fontaine PA, Riché A, Nowak C, Annuler D, Lemaitre F. Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique. *Pathol Biol.* 1 avr 2011;59(2):79-82.
52. Académie de la Réunion [En ligne]. Modélisation des effets des antibiotiques (Edu'Modele); 2014 [cité le 24 juin 2023]. Disponible: <https://pedagogie.ac-reunion.fr/svt/enseigner-les-svt/lyce/productions-locales-pour-le-lycee/modelisation-des-effets-des-antibiotiques-edumodele.html>
53. SMALTIS [En ligne]. Risque d'antibiorésistance; Non daté [cité le 24 juin 2023]. Disponible: <https://www.smaltis.fr/gestion-du-risque-dantibioresistance/>
54. Le manuel MSD [En ligne]. Revue générale des médicaments antibactériens; 2022 [cité le 24 juin 2023]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens>
55. Faure C, Bouchacourt G, Dahyot-Fizelier C. Pharmacocinétique des antibiotiques en réanimation. *Commun Congrès MAPAR.* 2017;307-20.

56. Cochrane [En ligne]. Stratégies de dosage alternatives pour antibiotiques intraveineux dans le traitement des infections graves; 2013 [cité le 21 août 2022]. Disponible: [https://www.cochrane.org/fr/CD008481/INJ\\_strategies-de-dosage-alternatives-pour-antibiotiques-intraveineux-dans-le-traitement-des-infections](https://www.cochrane.org/fr/CD008481/INJ_strategies-de-dosage-alternatives-pour-antibiotiques-intraveineux-dans-le-traitement-des-infections)
57. Cousson J, Floch T, Vernet-Garnier V, Appriou M, Petit JS, Jovenin N, et al. Intérêt pharmacodynamique de la perfusion continue vs l'administration intermittente de ceftazidime dans les pneumonies nosocomiales sévères. *Pathol Biol. Elsevier Masson*; 2005;53(8-9):546-50.
58. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêta-lactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation*. 2009;18(4):343-52.
59. Institut Pasteur [En ligne]. Mucoviscidose; 6 oct 2015 [cité le 21 août 2022]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
60. Fondation pour la Recherche Médicale [En ligne]. Tout savoir sur la mucoviscidose; Non daté [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/mucoviscidose/focus-mucoviscidose>
61. Association Grégory Lemarchal [En ligne]. Qu'est-ce que c'est la mucoviscidose ?; Non daté [cité le 17 août 2023]. Disponible: <https://www.association-gregorylemarchal.org/quest-ce-que-la-mucoviscidose>
62. Inserm [En ligne]. Mucoviscidose · Des pistes thérapeutiques encourageantes; 11 juill 2017 [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
63. Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. Dans: *EMC, Pédiatrie - Maladies infectieuses*. 2019.
64. Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Ann Nestlé Ed Fr*. 2006;64(3):101-9.
65. Vaincre la Mucoviscidose [En ligne]. Symptômes digestifs; 27 nov 2014 [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs>
66. HUG [En ligne]. Mucoviscidose; Non daté [cité le 21 août 2022]. Disponible: <https://csfe.hug.ch/mucoviscidose>
67. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. Le programme national du dépistage néonatal évolue : tous les nouveaux-nés seront dépistés pour le déficit en MCAD à partir du 1er décembre 2020; 30 nov 2020 [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/le-programme-national-du-dépistage-neonatal-evolue>
68. CFSOURCE [En ligne]. Diagnostic; Non daté [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://www.cfsource.fr/fr/la-genetique/diagnostic>
69. Centre de référence Mucoviscidose de Lyon. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose [En ligne]. juill 2017 p. 1-99. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)

70. Vaincre la Mucoviscidose [En ligne]. Symptômes, dépistage et diagnostic; 4 févr 2015 [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-depistage-et-diagnostic>
71. Vaincre la Mucoviscidose [En ligne]. Symptômes respiratoires; 27 nov 2014 [cité le 20 févr 2022]. Disponible: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires>
72. Société Française de Pédiatrie. Conférence de Consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose [En ligne]. 2002 p. 1-24. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc\\_pneumo\\_infectio\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf)
73. Sournia P. Centralisation de la préparation d'antibiotiques injectables en pharmacie hospitalière: enjeux, limites et perspectives [Thèse d'exercice]. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes; 2021.
74. Mucovisc\_pneumo\_infectio\_long.pdf [En ligne]. [cité le 21 août 2022]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc\\_pneumo\\_infectio\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf)
75. Aquitaine Mucoviscidose. Améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients souffrant de mucoviscidose [En ligne]. Non daté p. 1-20. Disponible: [http://www.raban.fr/pdf/ra11\\_muco.pdf](http://www.raban.fr/pdf/ra11_muco.pdf)
76. SFAR [En ligne]. OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES; 2018 [cité le 27 août 2022]. Disponible: <https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/>
77. HAS. Tazocilline - Pipéracilline/tazobactam [En ligne]. Non daté p. 1-4. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2ebat\\_tazocilline.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2ebat_tazocilline.pdf)
78. ANSM [En ligne]. Résumé des Caractéristiques du Produit; 17 juill 2018 [cité le 21 août 2022]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0323512.htm>
79. Jeannot K, Plésiat P. Implications thérapeutiques de la résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Lett Infect*. 2005;(6):227-37.
80. Pajot O, Regnier B. Échec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation*. juin 2007;16(3):179-92.
81. Lenhard J, Bulman Z. Inoculum effect of  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. oct 2019;74(10):2825-43.
82. Sermet-Gaudelus I, Ferroni A, Gaillard J, Silly C, Chretiennot C, Lenoir G, et al. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique. *Arch Pédiatrie*. juin 2000;7(6):645-56.
83. AFSSAPS, SPILF, GPIIP. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine [En ligne]. mars 2011 p. 1-16. Disponible: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2011-afssaps-spilf-map-aminosides-argumentaire.pdf>

84. CHU Grenoble Alpes [En ligne]. Centre de Ressource et de Compétence de Mucoviscidose (CRCM); 19 janv 2015 [cité le 21 févr 2022]. Disponible: <https://www.chu-grenoble.fr/content/centre-de-ressource-et-de-competence-de-mucoviscidose-crcm>
85. Vaincre la Mucoviscidose [En ligne]. Les CRCM et carte des centres de soins; 2016 [cité le 21 févr 2022]. Disponible: <https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins/les-crcm-et-carte-des-centres-de-soins>
86. HCL [En ligne]. Centre de référence de la mucoviscidose (adulte); Non daté [cité le 21 févr 2022]. Disponible: <https://www.chu-lyon.fr/centre-de-referance-de-la-mucoviscidose>
87. EMERAA. Charte du réseau de santé EMERAA [En ligne]. nov 2018 p. 1-25. Disponible: [https://www.muco-emera.org/wp-content/uploads/2017/10/2018\\_11\\_Charte\\_du\\_Reseau.pdf](https://www.muco-emera.org/wp-content/uploads/2017/10/2018_11_Charte_du_Reseau.pdf)
88. Desgouttes L, Nave V, Dubromel A, Carpentier I, Dussart C. Étude de la stabilité physique à 7 jours d'une solution de pipéracilline-tazobactam générique en diffuseur prêt à l'emploi pour perfusion continue sur 24h.
89. Garcia S, Margueritte L, Carpentier I, Nave V. Aseptic centralized versus home extemporaneous preparation for cystic fibrosis outpatients' parenteral antibiotic therapy : a survey on nurses' satisfaction.
90. SFM, EUCAST. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [En ligne]. 2020 p. 1-181. Disponible: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CASFM2020\\_Avril2020\\_V1.1.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CASFM2020_Avril2020_V1.1.pdf)
91. Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain - Article 2.

# Tables des annexes

## Annexe 1 : Annexe 1 de l'arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121 du code de la santé publique

### ANNEXE 1 LISTE DES INTERVENTIONS

La présente annexe établit la liste des interventions venant s'ajouter à celles prévues dans le cadre du soin et dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimales, sans préjudice des dispositions prévues au deuxième alinéa de l'article 2 du présent arrêté.

1. Attribution de façon aléatoire d'acte(s) ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) à une personne ou à un groupe de personnes.
2. Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante.
3. Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 2 du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche.
4. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière habituelle.
5. Prélèvement et collecte de sang répondant aux conditions suivantes :  
Le volume total du prélèvement ne peut pas dépasser la valeur définie en fonction du poids de la personne, selon les indications du tableau figurant en annexe 2. Il peut être réalisé par ponction veineuse périphérique ou capillaire réalisée pour les besoins de la recherche.
6. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autres que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche) :

- biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et des plis ;
- prélèvements de tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin ;
- recueil d'urines après sondage ;
- écouvillonnage du col utérin ;
- expectoration provoquée.

#### 7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie :

##### a) Conditions générales :

- ces techniques ne comportent pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations du fabricant des appareils utilisés ou de la notice d'utilisation lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux ;
- le recueil peut être fait, selon le protocole de la recherche, après un exercice musculaire modéré, ou d'autres activités habituelles de la vie quotidienne ;
- recueil de mesure lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices ;
- recueil dans des conditions de modification de l'environnement ;
- recueil dans un environnement virtuel ou un simulateur ;
- les mesures peuvent être faites en ambulatoire.

##### b) Techniques de recueil :

- recueil par capteurs en partie au moins intracorporels, notamment explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), vidéoscopie ;
- recueil des pressions intracorporelles par ballonnet, sonde ou capteur ;
- imagerie non ou peu invasive et ne comportant pas d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques, par notamment radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique (IRM).

8. Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médico-techniques conformément au [décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004](#) relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code, paru au Journal officiel n° 183 du 9 août 2004.

9. Techniques médicales de traitement :

- stimulations externes [mécanique, électrique ou magnétique telles que stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) ou stimulation magnétique transcrânienne (TMS)] avec les limites suivantes :
- tDCS respectant les conditions suivantes : durée  $\leq$  40 minutes, intensité  $\leq$  4 mA, charge  $\leq$  7.2 C ;
- TMS à choc simple ou double (single pulse ou paired pulse) quelle que soit la fréquence ;
- TMS répétitive (rTMS) à une fréquence inférieure à 10 Hz.

10. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales.

11. Autres interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches portant sur les produits cosmétiques :

- mise en œuvre d'une méthode douloureuse : scarification, arrachage des cheveux ;
- test par instillation dans l'œil ;
- test d'usage avec prélèvement invasif superficiel ;
- tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage ;
- tests de protection solaire avec exposition à des rayonnements UV supérieure à 3 fois la dose érythémale minimale.

12. Entretiens, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle.

**Annexe 2 : ANSM – annexes de l’avis aux promoteurs – pour les demandes d’autorisations d’essais cliniques (AEC)**

<b>ANNEXE 4</b>		<b>Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM</b>
Pièces à verser :		
▲ pièce requise pour <u>tout</u> type de dossier		
● pièce requise le cas échéant pour <u>certains</u> types de dossiers		
Fr pièce devant être impérativement rédigée en langue française		
Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) ou lettre de couverture	▲	Modèle de l'ANSM recommandé
Formulaire de demande d'AEC	▲	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique issu de l'application EudraCT (FAEC) Format PDF texte ou Word
	▲	FAEC issu de l'application EudraCT « full data set » Format XML
Protocole de l'essai clinique	▲	Protocole
	▲Fr	Résumé du protocole
	●	Avis d'une association de patients
	●	Informations complémentaires pour les essais de phase précoce telles que demandées à l'annexe 6 si non décrites dans le protocole
Brochure pour l'investigateur actualisée (ou document qui la remplace)	●	Charte du comité de surveillance indépendant (DSMB) si applicable
	▲	Brochure pour l'investigateur (BI) et/ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) [médicament(s) expérimenté(s) et médicament(s) de référence]
Dossier du médicament expérimental (DME)	▲	Information de référence sur la sécurité (IRS) permettant de déterminer le caractère attendu /inattendu d'un effet indésirable
	▲	DME complet ou simplifié
	●	Copie autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME
	●	Copie des autorisations des PUI de réalisation de préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine ou de préparation de médicaments radiopharmaceutiques
	●	Copie autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME
	●	Certificat établi par la personne qualifiée dans l'UE que la fabrication est conforme à des BPF aux moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE
	●	Attestation de conformité aux BPL des études non cliniques mentionnées dans le DME
	●	Attestation de conformité aux BPC des études cliniques mentionnées dans le DME
Dossier du médicament auxiliaire (DMA)	●	Certificat d'analyse du ME
	●	Autorisation du tiers propriétaire des données relatives au ME
Autres documents	●	DMA complet ou simplifié
	▲	Copie de l'avis du CPP dès que disponible
	●	Copie de l'avis scientifique rendu par un Etat membre ou l'EMA ou de son résumé, si disponible
	●	Copie décision d'approbation du PIP initial (J120) ou en cours d'évaluation « opinion PIP », du rapport d'évaluation « summary report PIP » par l'EMA et le cas échéant, copie des décisions d'approbations des modifications du PIP et des rapports d'évaluation de celles-ci, si l'essai s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP)
	●Fr	Contenu de l'étiquetage des ME
	●	Dossier technique relatif à tout autre produit qu'un médicament utilisé au cours de l'essai
	●Fr	Formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche

**Annexe 3 : Articles scientifiques retenus pour l'élaboration du protocole**

Titre de l'article	Auteurs	Date de publication
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Aztreonam Administered by Continuous Intravenous Infusion	David S. Burgess, Kimberley K. Summers, Thomas C. Hardin	1999
Intérêt pharmacodynamique de la perfusion continue vs l'administration intermittente de ceftazidime dans les pneumonies nosocomiales sévères	J. Cousson, T. Floch, V. Vernet-Garnier, M. Appriou, J.S. Petit, N. Jovenin et al.	2005
Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen	B. Georges, J.-M. Conil, P. Cougot, J.-F. Decun, M. Archambaud, T. Seguin et al.	2005
Continuous infusion of ticarcillin–clavulanate for home treatment of serious infections: clinical efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics	Wendy J. Munckhof, John Carney, Gail Neilson, John Neilson, Julia Carroll, Brett McWhinney et al.	2005
Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients	Mohammad Reza Rafati, Mohammad Reza Rouini, Mojtaba Mojtahedzadeh, Atabak Najafi, Hassan Tavakoli, Kheirollah Gholami et al.	2006
Continuous Cefazolin Infusion To Treat Bone and Joint Infections: Clinical Efficacy, Feasibility, Safety, and Serum and Bone Concentrations	Valérie Zeller, Frédéric Durand, Marie-Dominique Kitzis, Luc Lhotellier, Jean-Marc Ziza, Patrick Mamoudy et al.	2009
Pharmacokinetics of free ertapenem in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion	D. Breilh, C. Fleureau, J.-B. Gordien, O. Joanes-Boyau, J. Texier-Maugein, S. Rapaport et al.	2011

Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs	Wieslawa Dusyszynka, Fabio Silvio Taccone, Marcin Switala, Magdalena Hurkacz, Beata Kowalska-Krochmal, Andrzej Kübler	2011
Serum Vancomycin Levels Resulting From Continuous or Intermittent Infusion in Critically Ill Burn Patients With or Without Continuous Renal Replacement Therapy	Kevin S. Akers, Jason M. Cota, Kevin K. Chung, Evan M. Renz, Katrin Mende, Clinton K. Murray	2012
Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?	Mieke Carlier, Sofie Carrette, Jason A Roberts, Veronique Stove, Alain Verstraete, Eric Hoste et al.	2013
Optimization of Continuous Infusion of Piperacillin–Tazobactam in Children With Fever and Neutropenia	Mélanie Delvallée, Françoise Mazingue, Wadi Abouchahla, Mathilde Delebarre, Frédéric Wallet, René Courcol et al.	2013
Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study	Stijn Blot, Despoina Koulenti, Murat Akova, Matteo Bassetti, Jan J De Waele, George Dimopoulos et al.	2014
Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration	Janattul-Ain Jamal, Mohd-Basri Mat-Nor, Fariz-Safhan Mohamad-Nor, Andrew A. Udy, Steven C. Wallis, Jeffrey Lipman et al.	2014

High-Dose Continuous Oxacillin Infusion Results in achievement of Pharmacokinetics Targets in Critically Ill Patients with Deep Sternal Wound Infections following Cardiac Surgery	Nicolas Nessler, Marie-Clémence Verdier, Yoann Launey, Alexandre Malherbe, Marine Dermu, Caroline Piau et al.	2014
Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis	Mohd H. Abdul-Aziz, Helmi Sulaiman, Mohd-Basri Mat-Nor, Vineya Rai, Kang K. Wong, Mohd S. Hasan et al.	2016
Pharmacocinétique et pharmacodynamique de la perfusion prolongée par rapport à la perfusion courte de piperacilline-tazobactam chez les patients gravement malades subissant une CRRT	Matthew S. Shotwell, Ross Nesbitt, Phillip N. Madonia, Edward R. Gould, Michael J. Connor, Charbel Salem et al.	2016
Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under- and Overdosing*	Boris Jung, Martin Mahul, Dominique Breilh, Rachel Legeron, Jeremy Signe, Helene Jean-Pierre et al.	2017
Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of $\beta$ -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study	Cédric Carrié, Laurent Petit, Nicolas d'Houdain, Noemie Sauvage, Vincent Cottenceau, Melanie Lafitte et al.	2017
Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion	Cédric Carrié, Rachel Legeron, Laurent Petit, Julien Ollivier, Vincent Cottenceau, Nicolas d'Houdain et al.	2018
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	Daniel C. Richter, Otto Frey, Anka Röhr, Jason A. Roberts, Andreas Köberer, Thomas Fuchs et al.	2019

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Cefepime in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Prospective, Open-Label Study	Carolyn D. Philpott, Christopher A. Droege, Molly E. Droege, Daniel P. Healy, Joshua D. Courter, Neil E. Ernst et al.	2019
OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion	Erika Esteve-Pitarch, Ariadna Padullés-Zamora, Kristel Maisterra-Santos, Grupo Multidisciplinar OTAL Hospital Universitari de Bellvitge, Helena Colom-Codina, Sara Cobo-Sacristà	2019
Continuous versus intermittent infusion of cefotaxime in critically ill patients: a randomized controlled trial comparing plasma concentrations	Heleen Aardema, Wouter Bult, Kai van Hateren, Willem Dieperink, Daan J. Touw, Jan-Willem C. Alffenaar et al.	2020
Real-time TDM-based optimization of continuous-infusion meropenem for improving treatment outcome of febrile neutropenia in oncohaematological patients: results from a prospective, monocentric, interventional study	Pier Giorgio Cojutti, Davide Lazzarotto, Anna Candoni, Maria Vittoria Dubbini, Maria Elena Zannier, Renato Fanin et al.	2020
Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients	Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz, Faten Ahmad-Diaz, Mar Miralbes-Torner, Ana Aragones-Eroles, Manuel Cano-Marron, Mercedes Palomar-Martinez	2020
Impact of cumulative fluid balance on the pharmacokinetics of extended infusion meropenem in critically ill patients with sepsis	Renata Černá Pařízková, Jiřina Martínková, Eduard Havel, Petr Šafránek, Milan Kaška, David Astapenko et al.	2021

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

## ROCHE Sophie

Evaluation des préparations centralisée vs. extemporannée des diffuseurs pour perfusion continue de pipé-  
racilline-tazobactam chez des patients atteints de mucoviscidose : rédaction d'un protocole d'essai clinique

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 90 p.

### RESUME

Les nombreuses infections touchant les patients atteints de mucoviscidose nécessitent la mise en place d'une antibiothérapie régulière. La création du réseau Ensemble pour la prise en charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne (EMERAA) a pour objectif l'amélioration de la qualité des soins et de vie des patients. Pour certains antibiotiques, les cures, sous forme de perfusions, sont réalisées directement au domicile du patient après reconstitution des diffuseurs au sein de la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon.

La pipéracilline-tazobactam, antibiotique temps-dépendant utilisé dans l'éradication de *Pseudomonas aeruginosa*, a présenté des difficultés d'écoulement entraînant une administration non complète au bout des 12 heures de perfusion.

La mise en place d'un essai clinique afin d'objectiver le maintien de la concentration plasmatique en pipéracilline au-dessus de la valeur cible théorique lors de la perfusion continue (12 heures) de pipéracilline-tazobactam en diffuseur portable prêt à l'emploi après conservation au réfrigérateur a été initiée au sein de la Pharmacie Centrale.

Les essais cliniques sont encadrés en France notamment avec l'adoption de la loi Jardé et la définition des différentes catégories de Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH). Le travail de cette thèse consiste en l'élaboration du protocole d'essai clinique.

### MOTS CLES

Essai Clinique  
Mucoviscidose  
Pipéracilline-tazobactam  
Perfusion continue

### JURY

Mme DOLEANS JORDHEIM Anne, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier  
Mme NAVE Viviane, Pharmacien assistant spécialiste  
M. SALMON Damien, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

### DATE DE SOUTENANCE

Mardi 23 janvier 2024

### CONTACT

damien.salmon01@chu-lyon.fr