

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Pharmacologie clinique

Par

**Matthieu GREGOIRE**

## **Place de la pharmacologie dans la prise en charge des infections**

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 10 janvier 2024

Unité de recherche : UR 1155 IICiMed, Cibles et médicaments des infections et de l'immunité

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Peggy GANDIA	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Toulouse
Youssef BENNIS	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université d'Amiens
Zoubir DJERADA	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Reims

### **Composition du Jury :**

Président :

Examineurs :

Peggy GANDIA	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Toulouse
Youssef BENNIS	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université d'Amiens
Zoubir DJERADA	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Reims
Pascale JOLLIET	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université
Françoise STANKE-LABESQUE	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Grenoble
Céline VERSTUYFT	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Paris-Sud
Éric DAILLY (Directeur d'HDR)	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université

**Titre :** Place de la pharmacologie dans la prise en charge des infections

**Mots clés :** Bêta-lactamine, Covid-19, méningite, *Model-informed precision-dosing*, Suivi thérapeutique pharmacologique

**Résumé :** Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire ont visé, soit à décrire la pharmacocinétique des anti-infectieux, soit à développer des outils de médecine de précision permettant d'adapter les posologies aux caractéristiques de chaque individu.

Trois grandes populations en sont l'objet : (i) les patients présentant une endocardite infectieuse ou une bactériémie, (ii) les patients pris en charge pour une infection neuro-méningée et enfin (iii) les patients infectés et hospitalisés en soins intensifs et en réanimation. Ces populations ont en commun des taux élevés de mortalité et de morbidité et, dans ce contexte, l'obtention de concentrations antibiotiques optimales est un paramètre crucial pour limiter la iatrogénie et augmenter les chances de succès clinique.

Certains de ces travaux se sont également intéressés aux patients infectés par le SARS-CoV-2 et ont notamment permis de démontrer l'effet inhibiteur de l'inflammation systémique observée dans cette population sur le métabolisme hépatique médié par les cytochromes.

Le projet de recherche présenté s'inscrit dans la continuité de ces travaux en visant un perfectionnement des outils déjà développés (intelligence artificielle, développement numérique d'application) et une évaluation de leurs performances cliniques via des essais adaptés.

**Title :** The role of pharmacology in antimicrobial stewardship

**Keywords :** Beta-lactam, Covid-19, meningitis, Model-informed precision-dosing, Therapeutic drug monitoring

**Abstract :** The research presented is aimed either at describing the pharmacokinetics of anti-infectives, or at developing precision medicine tools that enable posologies to be adapted to the characteristics of each individual.

Three main populations are the focus of this research: (i) patients with infective endocarditis or bacteremia, (ii) patients treated for a neuromeningeal infection, and (iii) infected patients hospitalised in intensive/critical care units. These populations all have high mortality and morbidity rates in common and, in this context, obtaining optimal antibiotic concentrations is a crucial parameter for limiting iatrogenicity and increasing the chances of clinical success.

Some of this work has also focused on patients infected with SARS-CoV-2, demonstrating the inhibitory effect of systemic inflammation observed in this population on cytochrome-mediated hepatic metabolism.

The research project presented here is a continuation of this work, with the aim of refining the tools already developed (artificial intelligence, digital application development) and evaluating their clinical performance via appropriate trials.