

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION	3
MATÉRIELS ET MÉTHODES	7
<i>Design de l'étude</i>	<i>7</i>
<i>Population étudiée.....</i>	<i>7</i>
<i>Modalités d'administration et de dosage des bétalactamines</i>	<i>7</i>
<i>Collecte des données des patients</i>	<i>8</i>
<i>Critères de jugement principal et secondaires</i>	<i>9</i>
<i>Modalités techniques de dosage.....</i>	<i>11</i>
<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>11</i>
RÉSULTATS	13
<i>Données clinico-biologiques et bactériologiques de la population</i>	<i>13</i>
<i>Critère de jugement principal : incidence des patients normodosés (CMI non spécifique d'espèce).....</i>	<i>15</i>
<i>Incidence des sous-dosages (CMI non spécifique d'espèce)</i>	<i>16</i>
<i>Incidence des surdosages (CMI non spécifique d'espèce)</i>	<i>17</i>
<i>Incidence des sous-dosages selon CMI spécifique d'espèce.....</i>	<i>18</i>
<i>Respect du protocole définissant les posologies d'antibiotiques</i>	<i>19</i>
<i>Analyse univariée des sous-groupes.....</i>	<i>19</i>
<i>Coefficients de corrélation avec la clairance indexée de la créatinine</i>	<i>21</i>
<i>Valeur seuil de clairance indexée de créatinine associée au surdosage.....</i>	<i>22</i>
<i>Analyse multivariée</i>	<i>23</i>
DISCUSSION	24
CONCLUSION.....	29
BIBLIOGRAPHIE	30
ANNEXES.....	34

RESUME

Introduction

L'administration de céphalosporines et de méropénème chez les patients de réanimation n'est pas sans risque de sur- et/ou sous-dosage du fait de leurs particularités pharmacocinétiques. L'objectif de notre travail était de déterminer la proportion de patients atteignant les cibles thérapeutiques lorsque cette administration d'antibiotique était réalisée en perfusion continue suivant un protocole de prescription basé sur la fonction rénale et le poids.

Matériel et méthodes

Avec l'accord du Comité de Protection des Personnes (référence 2017-40), nous avons réalisé d'octobre 2015 à mai 2017 une étude observationnelle prospective et multicentrique incluant 3 services de réanimation. Etaient inclus tous les patients âgés >18 ans pour qui étaient débutée une antibiothérapie par méropénème, céfèpime, ceftazidime ou cefotaxime administrée en perfusion continue à une posologie adaptée à la fonction rénale selon un protocole commun aux 3 services. Les concentrations plasmatiques étaient mesurées par une technique de chromatographie liquide haute performance à successivement 1, 4 et 7 jours après le début du traitement. La cible thérapeutique (objectif PK/PD) était une concentration plasmatique d'antibiotique supérieure à 5 fois la CMI non spécifique d'espèce et spécifique d'espèce définies par l'EUCAST (100 % $fT > 5$ CMI). En cas de surdosage, un EEG était réalisé et la posologie de l'antibiotique était modifiée.

Résultats & Discussion

La cible 100% $fT > 5$ CMI était atteinte sans surdosage chez 55% des patients tous antibiotiques confondus. A J1, concernant le cefotaxime, 88% des patients atteignaient la cible thérapeutique sans présenter de surdosage. Parmi ceux traités par méropénem, 41% présentaient un surdosage. Les sous-dosages concernaient 66% des patients traités par céfèpime et 46% des patients traités par ceftazidime. Des résultats similaires étaient retrouvés à J4 et à J7 de traitement antibiotique. En prenant en compte la CMI spécifique d'espèce, il n'existe pas de différence significative d'atteinte des concentrations thérapeutiques pour le cefotaxime, le ceftazidime et le méropénème. Chez les patients traités par céfèpime, l'incidence des patients normodosés au premier jour était plus importante (24% versus 52% ; $P=0,01$) avec des résultats

similaires au quatrième jour (26% versus 55% ; $P=0,01$). L'incidence des sous-dosages diminuait de 66% à 39% ($P=0,02$) au premier jour, avec des résultats similaires à J4.

Parmi les EEG réalisés chez les patients atteints de surdosage, 54% retrouvaient des signes d'encéphalopathie médicamenteuse. Il existait à J1 une corrélation négative entre la clairance indexée de la créatinine mesurée et la concentration plasmatique de céf épime ($r=-0,51 P=0,005$) et de cefotaxime ($r=-0,44 P=0,011$). Tous antibiotiques confondus, une valeur de clairance indexée de la créatinine ($ClCreat_i$) mesurée < 53 mL/min/m² était associée à un risque de surdosage ($AUC=0,84$; $P<0,0001$) avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 74%. Ces résultats étaient également retrouvés à J4 et J7. L'analyse multivariée retrouvait comme seul facteur de risque significatif à la survenu d'un sous-dosage l'existence d'une augmentation de la $ClCreat_i$ (OR = 1,01 par UI d'augmentation [1,00-1,01] ; $P=0,0136$). L'augmentation de la $ClCreat_i$ était également associée à l'absence de sur-dosage (OR=1,05 [1,03-1,07] ; $P<0,001$). L'existence d'une adaptation de posologie entre le premier et le quatrième jour était associée à une réduction du risque de présenter un surdosage ou un sous-dosage (OR= 0,60 [0,49-0,75] ; $P<0,0001$). Ce résultat était retrouvé en cas d'adaptation de posologie entre le quatrième et le septième jour (OR = 0,66 [0,54-0,83] ; $P=0,0003$) et en cas d'adaptations multiples (OR = 0,75 [0,57-1,00] ; $P=0,047$). L'absence de surdosage ou sous-dosage était associé à une durée de séjour en réanimation plus courte (OR 0,99 [0,99-1,00] ; $P=0,04$).

Conclusion

Dans notre travail, malgré l'utilisation de fortes posologies adaptées à la fonction rénale et le recours à un mode d'administration en perfusion continue, les cibles thérapeutiques ne sont pas atteintes chez près d'un tiers des patients et près de 15% d'entre eux présentent un surdosage. Le monitorage des concentrations plasmatiques permet d'optimiser l'administration d'antibiotique chez ces patients qui présentent une énorme variabilité interindividuelle en évitant les surdosages et les sous-dosages.

INTRODUCTION

Les antibiotiques et plus particulièrement les bétalactamines font partie des médicaments les plus utilisés dans le monde. Le bon usage des antibiotiques et la prévention de sélection de souches résistantes sont depuis de nombreuses années une priorité de santé publique. Dans le monde, 71% des patients hospitalisés en réanimation reçoivent une antibiothérapie (1). En 2015, en France, 56% des patients admis en réanimation ont reçu une antibiothérapie dans les 48 heures suivant leur admission (2). L'incidence des infections chez les patients hospitalisés en réanimation est de 51% (1), et malgré les avancées récentes, le choc septique reste responsable d'une mortalité et d'une morbidité importantes (3).

Parallèlement, il existe une augmentation des phénomènes de résistance des bactéries aux antibiotiques (4), particulièrement des entérobactéries aux bétalactamines (5,6), liée à leur utilisation massive. Dans ce contexte, il est essentiel d'obtenir des concentrations d'antibiotiques efficaces au niveau du site d'infection, permettant de prévenir la sélection de souches résistantes.

Les bétalactamines agissent en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP), bloquant par ce biais la synthèse du peptidoglycane (composant de la paroi bactérienne) et conduisant ainsi à la lyse de la bactérie. Ce mode d'action conduit à une bactéricidie lente, temps dépendante et relativement indépendante de la concentration au-delà d'un seuil d'efficacité. Il n'existe pas d'effet post-antibiotique.

Le paramètre prédictif de l'issue thérapeutique est le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), qui correspond au temps pendant lequel les concentrations sériques d'antibiotiques se situent au-dessus de la valeur de la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis du germe incriminé (7). Il est démontré que (8) :

- à dose totale identique, des injections plus fréquentes de bétalactamines sont plus efficaces que des injections plus espacées

- un Temps > CMI de plus de 60% voire 100% obtenu soit par administrations rapprochées ou par perfusion continue est le paramètre le mieux corrélé au succès thérapeutique (8,9).

Les bétalactamines sont des molécules hydrophiles, de faible poids moléculaire, avec un taux de fixation protéique faible (40% pour le cefotaxime, 16% pour le cefepime , 17% pour le ceftazidime et 2% pour le méropenem) (10) à l'exception de la ceftriaxone (95%) et des oracillines (98%). Leur élimination est rénale, sous forme inchangée, et dépendante du débit de filtration glomérulaire (9,11,12). De par leurs propriétés physico-chimiques, les bétalactamines sont en partie filtrées lors de la mise en place d'une épuration extra-rénale (cette élimination est dépendante de nombreux autres facteurs tels que, entre autres : la technique d'épuration extra-rénale, le débit de sang, le débit d'ultrafiltration/dialysat, le type de membrane, l'existence ou non d'une héparinothérapie...).

Les patients de réanimation ont des caractéristiques différentes du reste de la population, il existe de nombreux paramètres influençant la pharmacocinétique des bétalactamines (9,13). Le volume de distribution des patients de réanimation, en choc septique, est grandement modifié du fait de l'inflation du secteur interstitiel (14). L'insuffisance rénale aigue augmente encore davantage la surcharge hydrique. La baisse du débit de filtration glomérulaire est associée à des surdosages (11). A l'inverse, il est décrit chez certains patients une majoration du débit de filtration glomérulaire à la phase initiale du choc septique à l'origine de sous-dosages (15–17). L'hypoalbuminémie concerne près de la moitié des patients de réanimation, elle influence fortement le volume de distribution des antibiotiques hydrophiles à fort pouvoir de fixation protéique et à faible diffusion cellulaire (bétalactamines, aminosides, glycopeptides) (10). La diminution des sites de liaison protéique entraîne une augmentation de la forme libre de l'antibiotique dans le plasma, seule cette forme libre peut diffuser au sein des tissus, d'où une augmentation du volume de distribution et par conséquent une diminution de la concentration plasmatique.

Chez le patient de réanimation traité pour une infection sévère, l'objectif PK/PD à atteindre est une concentration plasmatique supérieure à 4-5 fois la CMI du germe pendant 100% de la durée de l'antibiothérapie (18). Des études récentes montrent que cet objectif PK/PD ne peut être obtenu que par l'administration en perfusion continue de ces antibiotiques (19–23). En dehors de l'imipénème (instabilité galénique) et de la ceftriaxone (demi-vie longue), la perfusion continue des bétalactamines est donc de plus en plus utilisée, notamment chez les patients de réanimation (21,22,24). Pour les raisons évoquées plus haut, il existe une très forte variabilité pharmacocinétique inter et intra individuelles des bétalactamines chez les patients de réanimation (9,13,25,26). En fonction du contexte clinique et des comorbidités du patient, pour une même posologie, des concentrations sub-thérapeutiques ou potentiellement toxiques peuvent être observées. Par ailleurs, bien que ces antibiotiques soient la plupart du temps bien tolérés, ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables. Si certains de ces effets notamment digestifs sont communément identifiés, d'autres relatifs à la toxicité neurologique (encéphalopathie, épilepsie tardive, myoclonies, asterixis) sont moins connus (27–29) bien que graves et à l'origine d'une surmortalité (30). La toxicité neurologique des bétalactamines s'explique par leur affinité et leur action inhibitrice sur les récepteurs GABA (27,30). Comme précédemment évoqué, les bétalactamines présentent la particularité d'être utilisées en administration continue à fortes doses chez le patient de réanimation, contribuant à un risque de surdosage et donc de neurotoxicité, d'autant plus qu'une insuffisance rénale préexiste (29). Dans ce contexte, en 2014 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a émis une alerte concernant le risque de toxicité neurologique sous antibiotiques (« *Céfèpime : rappel des risques de réactions graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information* » 01/10/2014 – ANSM). A Marseille au cours de l'année 2015, 24 cas d'effets indésirables neurologiques graves chez des patients traités par bétalactamines (troubles de la conscience, état de mal

épileptique, encéphalopathie...) ont été notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance Marseille-Provence-Corse. Ces effets concernaient des 8 patients traités par céfèpime, 8 patients traités par ceftazidime, 5 par méropénème, 2 par imipénème et 1 par piperacilline, hospitalisés pour dans la quasi-totalité des cas en service de réanimation. Chez l'ensemble des patients pour lesquels un dosage de médicament avait été réalisé au moment des effets indésirables, une concentration plasmatique élevée a été observée. Ces données de sécurité issues du terrain montrent une réelle problématique qui est rencontrée au cours de la prise en charge des patients traités par bétalactamines, notamment en service de réanimation. Des outils comme le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pourraient permettre de prévenir et de faciliter la gestion de cette toxicité (31). Bien qu'il soit établi que la toxicité des bétalactamines soit concentration dépendante et que de nombreux cas cliniques exposent ce lien entre toxicité neurologique et concentration, actuellement aucun seuil de neurotoxicité précis n'a été déterminé pour la ceftazidime, le céfèpime, le cefotaxime et le méropénème utilisés en perfusion continue. Dans ce contexte, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des bétalactamines est de plus en plus utilisé dans la population de réanimation (31,32).

L'objectif principal de notre étude observationnelle était de déterminer la proportion de patients de réanimation pour lesquels la concentration plasmatique d'antibiotique était comprise dans des valeurs thérapeutiques (définies par les seuils PK/PD non spécifiques d'espèce et spécifiques d'espèce) 24h après la dose de charge, puis 4 et 7 jours (J7) après le début d'un traitement par bétalactamine en perfusion continue. Les objectifs secondaires comprenaient la détermination du nombre de patients présentant un sous-dosage ou un surdosage, les facteurs associés à ces surdosages ou sous-dosages et l'incidence des phénomènes de neurotoxicité. Nous avons également vérifié la bonne adhésion au protocole de prescription du service.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Design de l'étude

Cette étude observationnelle prospective, multicentrique a été conduite dans 3 services de Réanimation (Réanimation Polyvalente Adulte et Réanimation Cardio-Vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire de la Timone ; Réanimation de l'Institut Paoli Calmette, Marseille, FRANCE). La période d'inclusion s'est étendue d'octobre 2015 à mai 2017. Nous avons reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) du Sud-Est (référence 2017-40).

Population étudiée

L'inclusion concernait tout patient admis dans ces trois services de réanimation avec une infection suspectée ou documentée et recevant une antibiothérapie par une bétalactamine en perfusion continue (céfotaxime, céf épime, ceftazidime et méropénème). Les critères de non-inclusion dans la cohorte étaient : l'âge inférieur à 18 ans, l'existence d'une grossesse, une allergie connue ou suspectée aux bétalactamines, le refus du patient ou de sa famille.

Modalités d'administration et de dosage des bétalactamines

Le choix de la molécule de bétalactamine était fonction du type d'infection et de germe suspecté ou documenté. Une désescalade de l'antibiothérapie était possible en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques. La détermination des concentrations plasmatiques d'antibiotiques était réalisée par la Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de l'hôpital Universitaire de la Timone. Les antibiotiques dosés dans cette étude étaient les suivants : cefotaxime, céf épime, ceftazidime et méropénème. Ces antibiotiques étaient administrés selon le schéma suivant : dose de charge administrée en 30 minutes suivie d'une perfusion intra-veineuse continue à une posologie détaillée par un protocole commun aux

3 services (appendice 1). Les posologies étaient adaptées en fonction de l'existence ou non d'une insuffisance rénale ou d'une épuration extra-rénale.

Afin de préserver la stabilité des bétalactamines administrées, le mode de préparation des seringues d'antibiotiques (type de seringue, solvant, concentration et durée maximale d'utilisation) était précisé dans un protocole (Appendice 2) réalisé grâce aux données de la littérature (33) et du site STABILIS (<http://www.stabilis.org/>).

Le premier dosage était réalisé 24h après à la dose de charge (J1) puis 4 jours (J4) et 7 jours (J7) après le début de l'antibiothérapie.

Les dosages étaient interprétés par le praticien ou interne de garde en Pharmacologie. Un ajustement de posologie était proposé en cas de sous-dosage ou de surdosage.

Collecte des données des patients

Les données démographiques et cliniques des patients ainsi que les résultats des bilans biologiques ont été collectés par les praticiens et/ou internes des différents services de réanimation. Ces données collectées à l'admission comprenaient l'âge, le sexe, la taille, le poids, la surface corporelle (table de Dubois), l'indice de masse corporelle, le score de gravité IGS2 à 24h, le site de l'infection, le(s) germe(s) identifié(s), la date et l'heure de début d'antibiothérapie, la molécule d'antibiotique, la posologie, la date et l'heure d'arrêt de l'antibiothérapie. Les autres données étaient recueillies au moment des dosages (à 24h, 4 jours et 7 jours après le début de l'antibiothérapie) et comprenaient le calcul du score SOFA, l'albuminémie, l'hématocrite, la créatinine urinaire, la créatinine plasmatique, la diurèse, la mesure de la clairance de la créatinine indexée (clairance = (1,73 / Surface corporelle) * créatininurie des 24h * volume urines des 24h / créatininémie) (34), l'existence d'une épuration extra-rénale et l'existence d'une assistance circulatoire (ECMO/ECLS). En cas de modification de la posologie de la bétalactamine, la nouvelle posologie ainsi que la date et l'heure de la modification étaient recueillies. Un électro-encéphalogramme (EEG) avec recherche de signes d'encéphalopathie

(35) (ondes lentes diffuses à prédominance frontale d'aspect triphasique, en bouffées, ne présentant pas de rythmicité) ou d'état de mal épileptique était réalisé en cas de suspicion clinique de neurotoxicité et/ou un taux plasmatique supérieur à 20% du seuil maximal défini pour chaque antibiotique. Enfin la mortalité à 28 jours était également collectée.

Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal de l'étude était le nombre de patients atteignant l'objectif PK/PD 100% $fT_{>5CMI}$ et ne présentant pas de surdosage.

Le sous-dosage était défini par une concentration plasmatique d'antibiotique inférieure à 5 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI-R) définie pour le céfèpime, le cefotaxime et le ceftazidime selon les seuils PK/PD non spécifiques d'espèce de l'EUCAST^{V5} (Appendice 3).

Comme cela a été réalisé dans d'autres études (36–38), nous avons défini le seuil de sous-dosage pour le méropénème par une concentration inférieure à 5 fois la CMI-S des entérobactéries selon l'EUCAST (Appendice 3). En pratique le **sous-dosage** correspondait donc à une concentration plasmatique de bétalactamine inférieure à :

- 40 µg/mL pour le CEFEPIME
- 10 µg/mL pour le CEFOTAXIME
- 40 µg/mL pour le CEFATZIDIME
- 10 µg/mL pour le MÉROPÉNÈME

Les seuils de surdosage étaient définis à priori selon les études pivot de chaque molécule et les cas publiés de neurotoxicité dans la littérature (39).

En pratique les valeurs seuils de concentration plasmatique de bétalactamine définissant le **surdosage** étaient de :

- 60 µg/mL pour le CEFEPIME
- 60 µg/mL pour le CEFOTAXIME
- 80 µg/mL pour le CEFTAZIDIME
- 20 µg/mL MÉROOPENÈME

Lorsqu'un germe avait été identifié, les seuils PK/PD ont également été calculés en fonction de la CMI spécifiques d'espèce selon l'EUCAST^{V5} (Appendice 3). Le sous-dosage était alors défini par une concentration plasmatique d'antibiotique inférieure à 5 fois la valeur de la CMI-R spécifique d'espèce du germe identifié.

Au sein du groupe de patients surdosés, nous considérions qu'il existait un **risque de neurotoxicité** et qu'il fallait alors réaliser un EEG et procéder à une adaptation de posologie quand la concentration plasmatique d'antibiotique dépassait la valeur de :

- 80 µg/mL pour le CEFOTAXIME
- 80 µg/mL pour le CEFEPIME
- 100 µg/mL pour le CEFTAZIDIME
- 25 µg/mL pour le MÉROOPENÈME

L'incidence des effets secondaires à type de neurotoxicité (mise en évidence d'une encéphalopathie médicamenteuse ou de crises convulsives sur un EEG) était mesurée, ainsi que le nombre d'adaptations de posologie réalisées.

Nous avons également vérifié que le protocole définissant les posologies d'antibiotiques avait bien été respecté.

Le dernier critère de jugement secondaire était l'identification de facteurs de variation inter- et intra- individuelle associés aux surdosages et aux sous-dosages.

Modalités techniques de dosage

Des prélèvements sanguins ont été réalisés par le personnel infirmier, selon le protocole, sur un site différent de celui de l'administration de l'antibiotique (cathéter artériel). Les tubes étaient ensuite acheminés au Laboratoire de Pharmacologie de la Timone dans les meilleurs délais. Les dosages étaient réalisés au laboratoire de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille par une technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à la détection ultra-violet (CLHP Dionex Ultimate 3000). L'ensemble des techniques ont été validées selon les recommandations de l'EMA (40). La limite de quantification était de 0,5 µg/ml pour l'ensemble des molécules. La limite supérieure de linéarité a été validé à 50 µg/ml pour les carbapénèmes et 100 µg/m pour les autres molécules. En cas de concentrations supérieures observées, le prélèvement était dilué avant réanalyse. Avant analyse, les échantillons ont subi une précipitation des protéines par l'acétonitrile puis une extraction liquide-liquide par du dichlorométhane. Le MIAA a été choisi comme étalon interne pour l'ensemble des molécules.

Analyses statistiques

La distribution des variables quantitatives était testée en grâce test de Kolmogorov. Si la distribution des données ne répondait pas à la loi de normalité, les paramètres utilisés étaient la médiane avec 25^{ème} et 75^{ème} quartiles. En cas de distribution obéissant à la loi de normalité, les paramètres utilisés étaient la moyenne associée à l'écart type. Les variables quantitatives ne répondant pas à une distribution normale ont été comparées en utilisant le test de Mann-Whitney ou Wilcoxon, pour celles répondant à une distribution normale nous avons utilisé le test de Student. Pour comparer les variables catégorielles, nous avons utilisé le test exact de Fisher. Nous avons réalisé une analyse ANOVA afin de comparer entre eux les patients sous-dosés, sur dosés et normodosés et tenter d'identifier les facteurs associés aux surdosages et aux sous-

dosages. Pour cette analyse ANOVA, nous avons utilisé le test de Tukey pour les variables ne répondant pas à une distribution normale, et le test de Student pour celles répondant à une distribution normale. Nous avons ensuite calculé les coefficients de corrélation et déterminé des seuils pour les variables quantitatives au moyen de courbes ROC. Une *P*-value <0.05 était considérée comme statistiquement significative. Nous avons utilisé la version 14.8.1 du logiciel MedCalc®. Pour l'analyse multivariée, nous avons utilisé un modèle GEE (Generalized Estimating Equation), la sélection du modèle final a été réalisée à l'aide d'une méthode de régression pas à pas descendante.

RÉSULTATS

Données clinico-biologiques et bactériologiques de la population

Sur la période d'octobre 2015 à mai 2017, 195 inclusions ont été réalisées sur 170 patients. Au total, 424 dosages ont été réalisés (Figure 1). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 1. La médiane d'âge était de 58 ans, 65 % des patients étaient des hommes (110/170). Un ou plusieurs germe(s) étais(en)t retrouvé(s) chez 69% des patients. Les pathogènes les plus fréquemment mis en évidence étaient *Escherichia Coli* (34/136), *Pseudomonas Aeruginosa* (25/136) et *Klebsiella Pneumoniae* (16/136). Il existait une co-infection dans 27% des cas (36/136). La médiane du score de gravité IGS2 à l'admission était de 39 [29-52]. Enfin 16 patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale et 8 patients ont reçu une assistance circulatoire de type ECMO ou ECLS.

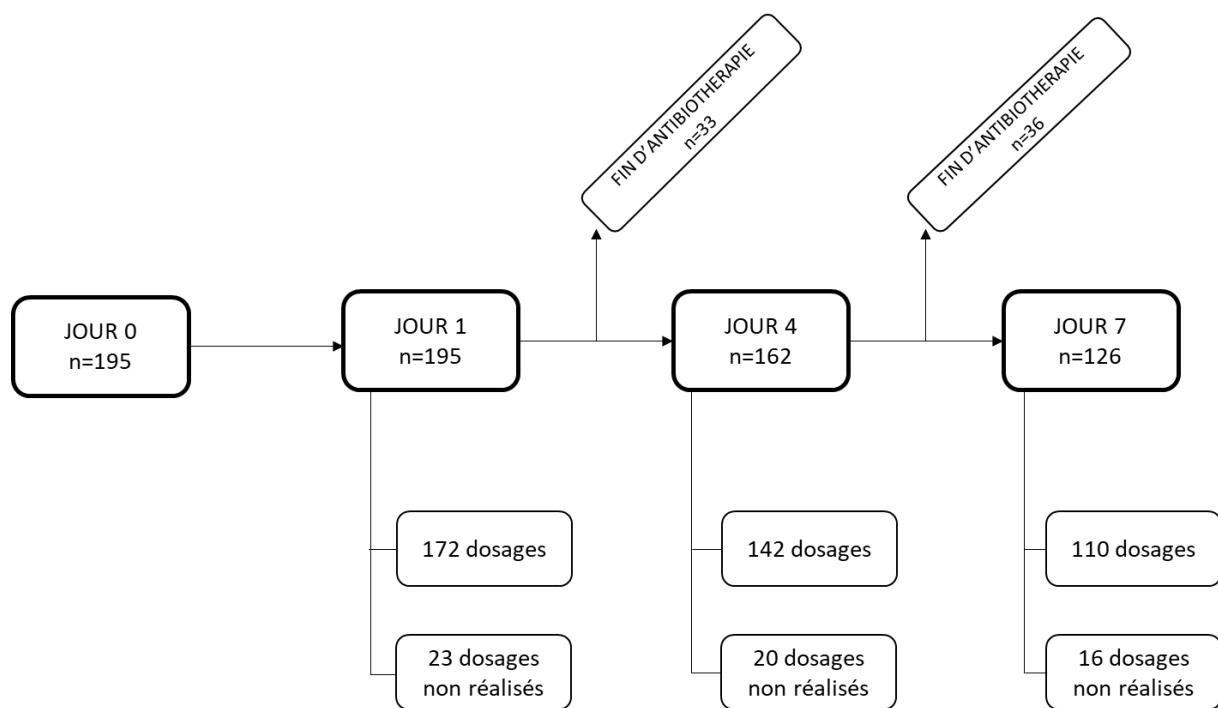


Figure 1 : Diagramme de flux

TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population des 170 patients

Caractéristiques démographiques (*n* = 170)

Age (année)	58 [44-69]
Sexe masculin - n (%)	110 (65%)
Poids (kg)	75 ± 19
Taille (m)	170 [165-178]
Surface corporelle (m ²)	2,65 [2,56-2,79]
IMC (Kg/m ²)	25,4 [22,5-27,8]
IGS2 des 24 ^{ère} heures	41 ± 17
Durée de séjour en réanimation (jours)	30 [17-56]
Durée de traitement antibiotique (jours)	7 [5-9]
Patients vivants à j28 - n (%)	140 (82%)
EER au cours du séjour - n (%)	16 (8%)
ECMO au cours du séjour - n (%)	8 (4%)
<i>Données biologiques à l'initiation du traitement (J0, n = 195*)</i>	
Hématocrite (%)	29 [26-34]
Albuminémie (g/L)	29 ± 6
Créatininémie (μmol/L)	65 [48-104]
Clairance mesurée (mL/min)	104 [39-171]
Clairance indexée (mL/min/1,73m ²)	71 [32-111]
<i>Antibiothérapie initiale (n = 195)</i>	
Cefotaxime - n (%)	79 (40,5%)
Cefepime - n (%)	45 (23,1%)
Ceftazidime - n (%)	41 (21,0%)
Méropénème - n (%)	30 (15,4%)
<i>Infections (n = 195)</i>	
Documentée - n (%)	136 (69,8%)
Non documentée - n (%)	59 (30,2%)
<i>Type de prélèvements bactériologiques avec culture positive (n = 136)</i>	
Prélèvement bronchique - n (%)	67 (49,2%)
Hémoculture - n (%)	35 (25,7%)
ECBU - n (%)	21 (15,4%)
Liquide péritonéal - n (%)	1 (0,7%)
Lavage broncho-alvéolaire - n (%)	3 (2,2%)
Liquide céphalo-rachidien - n (%)	3 (2,2%)
autre - n (%)	6 (4,4%)
<i>Type de prélèvements bactériologiques avec culture positive pour les co-infections (n = 36)</i>	
Prélèvement bronchique - n (%)	15 (41,7%)
Hémoculture - n (%)	5 (13,9%)
ECBU - n (%)	12 (33,3%)
Liquide péritonéal - n (%)	0 (0%)
Lavage broncho-alvéolaire - n (%)	0 (0%)
Liquide céphalo-rachidien - n (%)	0 (0%)
autre - n (%)	4 (11,1%)

* un patient a pu recevoir plusieurs antibiotiques

Critère de jugement principal : incidence des patients normodosés (CMI non spécifique d'espèce).

Sur les 424 dosages réalisés tous antibiotiques confondus, l'incidence des patients atteignant l'objectif PK/PD 100% $fT_{>5CMI}$ était de 55% (groupe normodosé, $n=235$).

Au premier jour, 60 (88%) des patients traités par CEFOTAXIME patients avaient une concentration plasmatique comprise dans les valeurs normales de concentrations (10-60 $\mu\text{g/mL}$) (Figure 2). Ce nombre était de 9 (24%) pour le CEFEPIME, 13 (35%) pour le CEFTAZIDIME et 13 (45%) pour le MÉROOPENÈME. Il existait une différence significative entre le nombre de patients normodosés traités par CEFOTAXIME et les patients normodosés traités par CEFEPIME ($P<0,0001$), CEFTAZIDIME ($P<0,0001$) et ceux traités par MÉROOPENÈME ($P<0,0001$).

Nous retrouvions des résultats comparables au quatrième jour, 46 (84%) patients traités par CEFOTAXIME étaient normodosés, contre 9 (26%) de ceux traités par CEFEPIME, 15 (50%) de ceux traités par CEFTAZIDIME et 11 (48%) de ceux traités par MÉROOPENÈME.

De même, au septième jour, 30 (83%) patients traités par CEFOTAXIME étaient normodosés, contre 8 (30%) de ceux traités par CEFEPIME, 10 (37%) de ceux traités par CEFTAZIDIME et 11 (55%) de ceux traités par MÉROOPENÈME. A J4 comme à J7, il existait une différence significative entre le nombre de patients normodosés traités par CEFOTAXIME et les patients normodosés traités par d'autres antibiotiques ($P<0,0001$).

Pour chaque antibiotique, il n'existait pas de différence significative entre le nombre de normodosés à J1, J4 et J7.

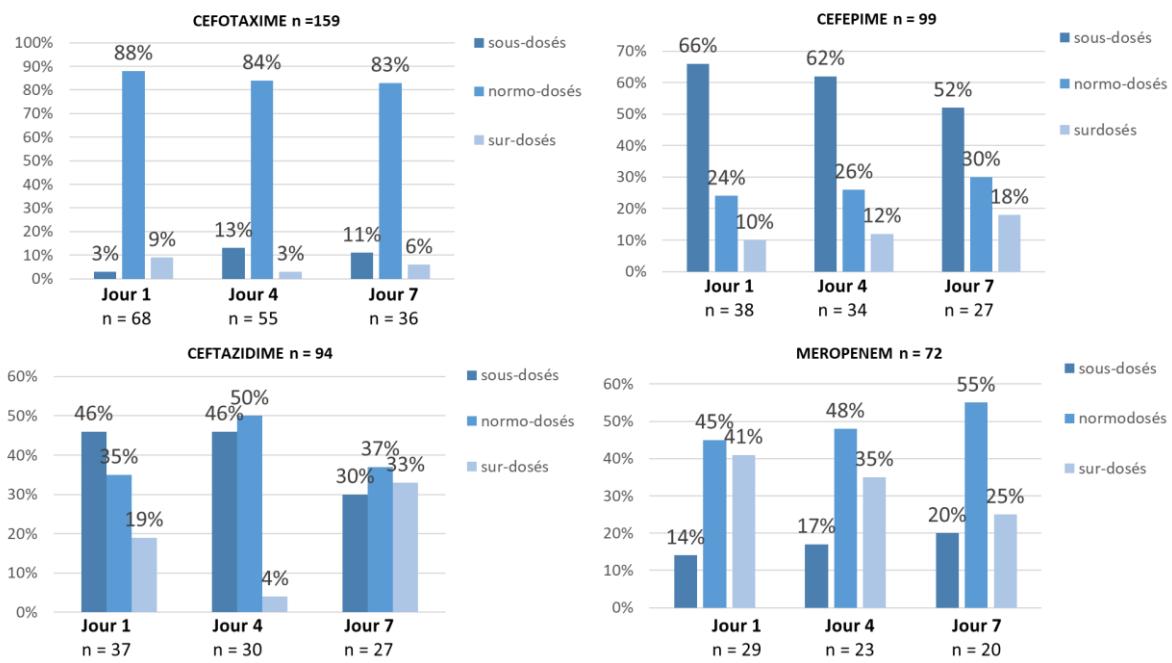


Figure 2 : incidences des patients normo-dosés, surdosés et sous-dosés à J1, J4 et J7 pour chaque antibiotique (CMI non spécifique d'espèce)

Incidence des sous-dosages (CMI non spécifique d'espèce)

Au total, tous antibiotiques confondus, l'incidence des sous-dosages était de 29% (n = 124).

Au premier jour, la proportion de patients sous-dosés était significativement plus importante pour le CEFEPIME (66%) et la CEFTAZIDIME (46%) par rapport au MÉROOPENÈME (14%) et au CEFOTAXIME (3%) ($P<0,01$) (Figure 2).

Au quatrième jour, nous retrouvions également une proportion plus importante de patients sous-dosés parmi les patients traités par CEFEPIME (62%) et CEFTAZIDIME (47%) par rapport aux patients traités par MÉROOPENÈME (17%) et au CEFOTAXIME (13%) ($P<0,04$).

Enfin, au septième jour, il existait une incidence de sous-dosage plus importante chez les patients traités par CEFEPIME (52%) par rapport à ceux traités par CEFOTAXIME (11%) et par MÉROOPENÈME (20%) ($P<0,03$). Parmi les patients traités par CEFTAZIDIME il existait un sous-dosage chez 30% des patients.

Pour chacun des antibiotiques, il n'existe pas de différences significatives entre le nombre de sous-dosages entre J1 et J4, entre J1 et J7, ni entre J4 et J7.

Incidence des surdosages (CMI non spécifique d'espèce)

Au total, tous antibiotiques confondus, l'incidence des surdosages était de 15% (n=65). Au premier jour, les patients traités par MÉROOPENÈME étaient ceux pour lesquels on retrouvait le plus de surdosages (41%), avec une différence significative par rapport au CEFOTAXIME (9%) ($P=0,0003$), au CEFEPIME (11%) ($P=0,0043$) et au CEFTAZIDIME (19%) ($P=0,06$) (Figure 2).

Au quatrième jour, nous retrouvions cette différence : 35% des patients traités par MÉROOPENÈME présentaient un surdosage, contre 4% pour le CEFOTAXIME ($P=0,00055$), 12% pour le CEFEPIME ($P=0,05$) et 3% pour le CEFTAZIDIME ($P=0,0067$).

Au septième jour, 25% des patients traités par MÉROOPENÈME étaient surdosés, contre 33% pour le CEFTAZIDIME, 19% pour le CEFEPIME et 4% pour le CEFOTAXIME. Il existait significativement plus de patients surdosés parmi les patients traités par CEFTAZIDIME par rapport à ceux traités par CEFOTAXIME ($P=0,006$). Concernant le CEFTAZIDIME, il existait une proportion de surdosages plus faible à J4 par rapport à J1 ($P=0,06$) et à J7 ($P=0,004$).

Nous retrouvions un nombre total de 63 surdosages (8 pour le CEFOTAXIME, 13 pour le CEFEPIME, 17 pour le CEFTAZIDIME et 25 pour le MÉROOPENÈME). Parmi ce groupe de 63 patients surdosés, 35 patients présentaient un taux supérieur à 20% de la valeur seuil définissant le surdosage et nécessitaient donc la réalisation d'un EEG. Un total de 11 EEG ont été réalisés parmi ces patients (Figure 3), avec 6 EEG en faveur d'une encéphalopathie médicamenteuse. Par ailleurs, 16 des 35 patients ont bénéficié d'une baisse de la posologie de l'antibiotique.

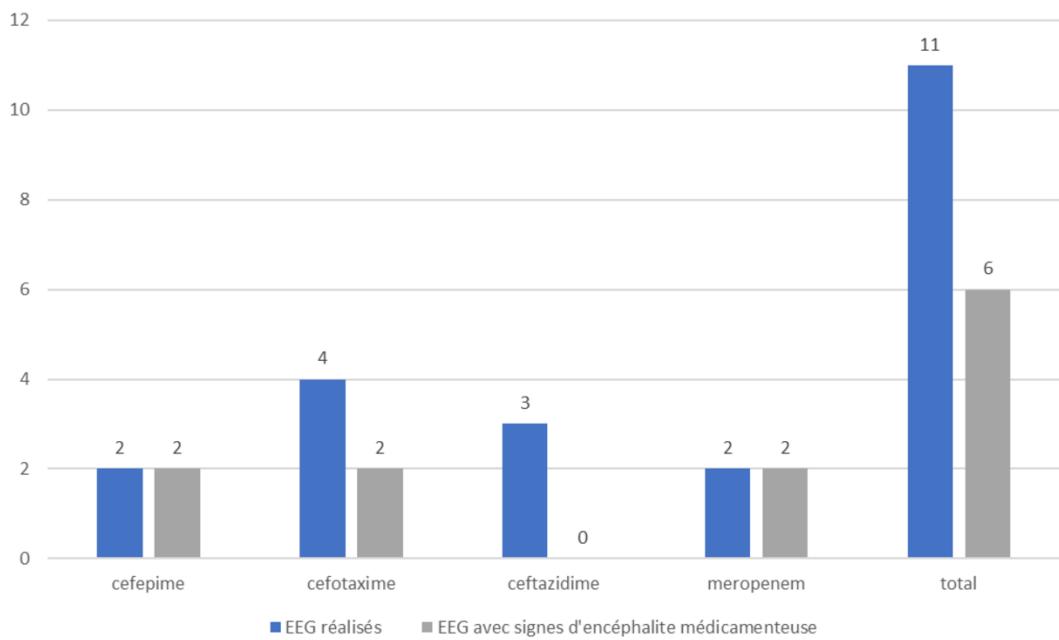


Figure 3 : EEG réalisés et incidence d'encéphalopathie médicamenteuse

Incidence des sous-dosages selon CMI spécifique d'espèce

En prenant en compte la CMI spécifique d'espèce des germes retrouvés (n=136), il n'existait pas de différence significative concernant la proportion d'atteinte des cibles thérapeutiques pour le cefotaxime, le ceftazidime et le méropénème (ANNEXE, Figure S1). Concernant le cefepime, il existait une différence significative d'atteinte des concentrations cibles en définissant la cible thérapeutique selon la CMI spécifique d'espèce. L'incidence des patients normodosés au premier jour était de 52% (n = 16) (versus 24 % lorsqu'on utilisait la CMI non spécifique d'espèce ; $P=0,01$). Des résultats similaires étaient retrouvés au quatrième jour (55% versus 26% ; $P= 0,01$) (ANNEXE, Figure S1). L'incidence des sous-dosages passait de 66% à 39% ($P=0,03$) au premier jour, avec des résultats similaires à J4.

Respect du protocole définissant les posologies d'antibiotiques à l'initiation du traitement

Tous antibiotiques confondus, nous avons retrouvé une adhésion proche de 80% au protocole du service qui définissait les posologies d'antibiotiques à l'admission en fonction de la fonction rénale du patient. La posologie de départ n'était pas adaptée à la fonction rénale selon le protocole chez 8 patients des 45 patients traités par cefepime, ainsi que chez 12 des 41 patients traités par ceftazidime, chez 8 des 79 patients traités par cefotaxime et chez 12 des 30 patients traités par méropénème. Parmi les patients traités par cefotaxime ayant reçu une dose supérieure au protocole, l'incidence de surdosage à J1 était de 43% versus 4% chez les patients pour lesquels le protocole avait été respecté ($P=0,0081$). Parmi les patients ayant reçu une posologie de méropénème supérieure au protocole, l'incidence des surdosages était de 80% versus 22 % chez ceux pour lesquels le protocole avait été respecté ($P=0,005$). Pour les patients traités par cefepime, en cas de posologie plus élevée que celle recommandée par le protocole, l'incidence des sous-dosages était plus basse (25% versus 66% ; $P=0,05$) (Annexe, Figure S2).

Analyse univariée des sous-groupes

Tous antibiotiques confondus, nous retrouvons une valeur de la clairance indexée de la créatinine significativement plus basse chez les patients présentant un surdosage par rapport aux autres patients, ainsi qu'une valeur de créatininémie significativement plus élevée (Tableau 2). Cette différence entre le groupe sur dosés et le reste des patients était retrouvée de manière significative à l'inclusion (J0), au premier, au quatrième (ANNEXE, Tableau S1) et au septième jour (ANNEXE, Tableau S2). L'âge des patients du groupe sous-dosés était également significativement plus bas par rapport aux autres patients ($P=0,001$) mais cette différence n'était pas retrouvée à J4 et J7. L'albuminémie à J1 était plus basse chez les patients du groupe sur dosés par rapport à ceux du groupe normodosés ($P=0,021$), cette différence n'était pas non plus retrouvée à J4 et à J7. Il existait plus de patients sous circulation extracorporelle (ECMO/ECLS)

à J1 dans le groupe surdosé par rapport au reste des patients mais là encore, cette différence n'était pas significative à J4 et à J7.

TABLEAU 2 : Analyse univariée des sous-groupes à J1

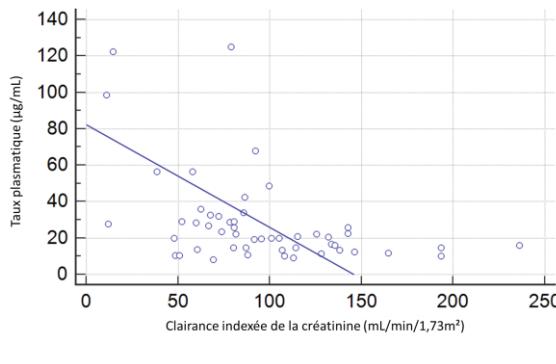
Variables	TOTAL n=172	NORMODOSES n=99	SOUS-DOSES n=45	SUR-DOSES n=28
Age (année)	59 [45-69]	59 [50-69] [#]	50 [39-64] ^{##}	70 [56-76] [#]
Sexe masculin - n (%)	114 (66%)	65 (65%)	33 (73%)	16 (57%)
Poids (kg)	74 ± 14	76 ± 15	72 ± 12	73 ± 14
Taille (m)	170 [165-178]	171 [165-180]	172 [170-180]	168 [165-175]
Surface corporelle (m ²)	2,65 [2,56-2,79]	2,65 [2,56-2,83]	2,68 [2,65-2,83]	2,61 [2,56-2,74]
IMC (Kg/m ²)	25,5 [22,0-27,8]	25,7 [22,9-27,8]	24,7 [21,6-26,2]	27,3 [21,3-30,1]
IGS2 des 24ème heures	40 ± 16	42 ± 16	38 ± 16	41 ± 17
Durée de traitement antibiotique (jours)	8 [6-10]	7 [6-9]	8 [6-10]	8 [5-10]
Durée de séjour en réanimation (jours)	34 [20-73]	31 [19-57]	36 [27-83]	40 [21-75]
Patients vivants à j28 - n (%)	143 (83%)	86 (86%)	36 (80%)	21 (75%)
EER à J1 - n(%)	11 (6,3%)	6 (6%)	1 (2,2%)	4 (14,3%)
ECMO/ECLS à J1 - n(%)	5 (2,9%)	1 (1%)	1 (2,2%)	3 (10,7%) [*]
<i>Variables à J0</i>				
Hématocrite (%)	29 [26-33]	30 [26-34]	28 [25-32]	27 [26-30]
Albuminémie (g/L)	29 ± 6	29,4 ± 5,8	27,9 ± 5,9	27,1 ± 4,4
Créatininémie (μmol/L)	63 [48-106]	64 [47-102] [#]	53 [37-64] [*]	107 [66-167] ^{##}
Clairance indexée (mL/min/1,73m ²)	71 [29-114]	73 [51-111] [#]	92 [57-127] [#]	14 [8-33] ^{##}
Score SOFA	5 [3-9]	6 [4-9]	5 [3-7]	6 [4-9]
<i>Variables à J1</i>				
Hématocrite (%)	28 [25-33]	29 [25-35] [#]	27 [24-30] [*]	27 [25-29] [*]
Albuminémie (g/L)	28 ± 5	29 ± 5,1 [#]	27,6 ± 5,1	26,1 ± 4,9 [*]
Créatininémie (μmol/L)	62 [48-94]	60 [48-91] [#]	54 [35-65] [#]	112 [77-219] ^{##}
Clairance indexée (mL/min/1,73m ²)	81 ± 50	84 ± 46 [#]	100 ± 53 [#]	33 ± 26 ^{##}
Score SOFA	5 [3-7]	5 [3-8]	5 [3-6]	5 [3-6]

[#] signale une différence significative en analyse univariée par rapport au sous-groupe sous-dosé / surdosé (ANOVA p < 0.05)

^{*} signale une différence significative en analyse univariée par rapport au sous-groupe normodosé (ANOVA p < 0.05)

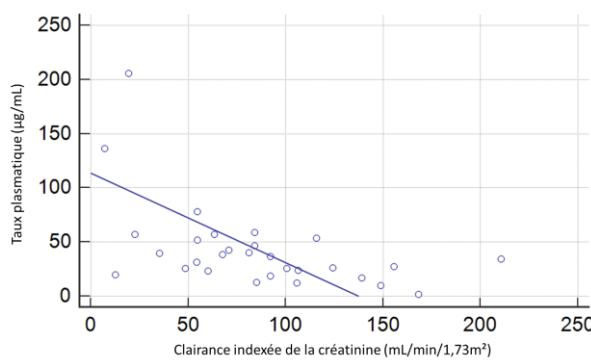
Coefficients de corrélation avec la clairance indexée de la créatinine

Pour le CEFOTAXIME, nous avons retrouvé une corrélation significative entre la valeur de la clairance indexée de la créatinine et la valeur de la concentration plasmatique d'antibiotique à J1 ($r=-0,44$; $P=0,011$) (Figure 4), ainsi qu'à J4 ($r=-0,31$; $P=0,04$) et à J7 ($r=-0,48$; $P=0,015$) (ANNEXE, Figure S3). Nous avons retrouvé ces résultats pour le CEFEPIME à J1 ($r=-0,51$; $P=0,0047$) (Figure 5), à J4 ($r=-0,48$; $P=0,01$) et à J7 ($r=-0,55$; $P=0,01$) (ANNEXE, Figure S4). En revanche, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre la créatinine indexée de la créatinine et la concentration plasmatique de MÉROOPENÈME ni de CEFTAZIDIME excepté à J1 pour le CEFTAZIDIME ($r=-0,50$; $P=0,01$).



jour 1 : n= 51 patients ($r = -0,44$; $p = 0,011$)

Figure 4 : Corrélation entre le taux plasmatique de CEFOTAXIME et la clairance indexée de créatinine à J1



jour 1 : n=29 patients ($r = -0,51$; $p = 0,047$)

Figure 5 : Corrélation entre le taux plasmatique de CEFEPIME et la clairance indexée de créatinine à J1

Valeur seuil de clairance indexée de créatinine associée au surdosage

Nous avons déterminé une valeur seuil de clairance de créatinine associée au surdosage en bétalactamine de 53 mL/min/m^2 à J1 (aire sous la courbe ROC (ROC_{AUC}) = $0,84$; $P<0,0001$) avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 74% (Figure 4). Pour les dosages du 4^{ème} jour, le seuil de clairance indexée de créatinine de 56 mL/min/m^2 était associé au surdosage en bétalactamine avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 75% ($\text{ROC}_{\text{AUC}}=0,82$; $P<0,001$; ANNEXE, Figure S5). Concernant les données du 7^{ème} jour, ce seuil était de 52 mL/min/m^2 ($\text{ROC}_{\text{AUC}}= 0,76$; $P = 0,001$; sensibilité = 75% spécificité = 70% ; ANNEXE, Figure S6)

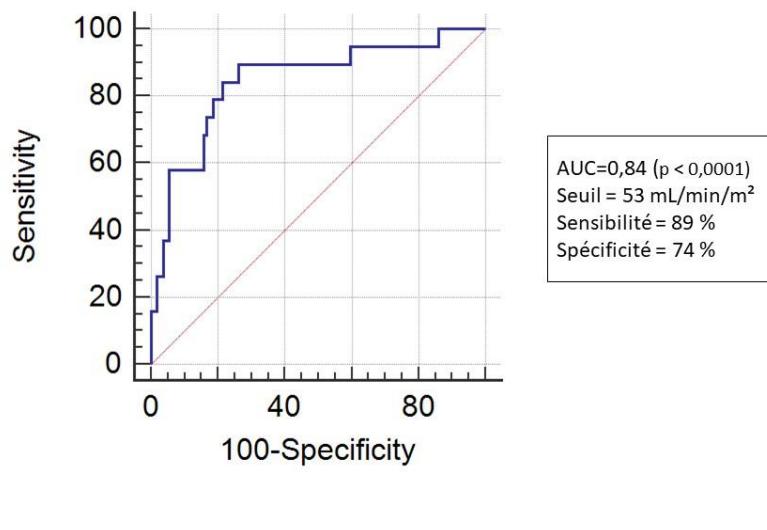


Figure 4 : courbe ROC analyse univariée (valeur seuil de clairance de clairance indexée de créatinine associée au surdosage en bétalactamines à j1)

Analyse multivariée

Les critères d'« efficacité » (delta SOFA + durée d'antibiotique + durée de réanimation) et les facteurs de variabilité (dont la p-valeur est <0,10 en univariée) étaient intégrés dans le modèle (soit albumine, créatininémie et clairance indexée de la créatinine).

L'analyse multi-variée retrouvait comme seul facteur de risque significatif à la survenu d'un sous-dosage l'existence d'une augmentation de la ClCreat_i (OR = 1,01 par UI d'augmentation de la ClCreat_i [1,00-1,01] ; $P=0,0136$). L'augmentation de la ClCreat_i était également associée à l'absence de sur-dosage (OR=1,05 [1,03-1,07] ; $P<0,001$). L'existence d'une adaptation de posologie entre le premier et le quatrième jour était associée à une réduction du risque de présenter un sur- ou sous-dosage (OR= 0,60 [0,49-0,75] ; $P<0,0001$). Ce résultat était retrouvé en cas d'adaptation de posologie entre le quatrième et le septième jour (OR = 0,66 [0,54-0,83] ; $P=0,0003$) et en cas d'adaptations multiples (OR = 0,75 [0,57-1,00] ; $P=0,047$). L'absence de surdosage ou sous-dosage était associé à une durée de séjour en réanimation plus courte (OR 0,99 [0,99-1,00] ; $P=0,04$).

Paramètres	Paramètre estimé [IC95%]	Risque d'erreur standard	Valeur- P	OR [IC 95%]
Adaptation entre J1 et J4 vs pas d'adaptation	-0,50 [-0,72 ; -0,29]	0,11	<0,0001	0,60 [0,49 - 0,75]
Adaptation entre J4 et J7 versus pas d'adaptation	-0,41 [-0,62 ; -0,19]	0,11	0,0003	0,66 [0,54 – 0,83]
Adaptation entre J1-J4 ET entre J4-J7 versus pas d'adaptation	-0,29 [-0,57 ; -0,003]	0,15	0,0477	0,75 [0,57 - 1,00]

DISCUSSION

Sur l'ensemble de notre cohorte de 170 patients hospitalisés en réanimation et traités par une perfusion continue de bétalactamine, nous retrouvons une importante variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques d'antibiotiques. Tous antibiotiques confondus, l'objectif de PK/PD 100% $fT_{>5CM}$ n'était pas atteint chez plus un tiers des patients avec une grande variabilité selon la molécule d'antibiotique utilisée. La cible thérapeutique était atteinte à J1 chez près de 90% des patients traités par cefotaxime ou 85% pour le méropénème alors qu'elle n'était atteinte que chez la moitié des patients traités par ceftazidime et moins d'un tiers de ceux traités par cefepime. De plus, parmi les patients atteignant la cible thérapeutique, il existait un surdosage chez 30% des patients sous cefepime, 40% sous ceftazidime et presque 50% sous méropénème. Des résultats comparables étaient retrouvés au quatrième et au septième jour. Chez les patients surdosés, plus de la moitié des EEG réalisés retrouvaient des signes d'encéphalopathie médicamenteuse. Une valeur de clairance indexée de la créatinine <50 mL/min/m² était associée à un risque de surdosage en antibiotique. L'absence de sur- ou sous-dosage était associé à une durée de séjour en réanimation plus courte suggérant un potentiel impact du monitorage des concentrations d'autant que dans notre étude l'existence d'une adaptation de posologie était associée à une réduction du risque de sur- ou sous-dosage.

Le patient de réanimation présente des altérations physiologiques qui peuvent modifier de façon importante la pharmacocinétique des médicaments. Cette variabilité pharmacocinétique, aux origines multiples, fait qu'il est quasiment impossible de prévoir d'emblée quelle sera la dose à perfuser pour atteindre un objectif fixé. Notre étude démontre clairement que la pharmacocinétique des Bétalactamines chez le patient de réanimation est spécifique et bien

différente de celles des volontaires sains ou des patients hospitalisés en unité de soins. Par conséquent, le risque d'un traitement inefficace reste présent malgré les fortes posologies administrées.

Pour la ceftazidime, par exemple, on connaît une variabilité de 10 à 20 % chez le volontaire sain, de 30 à 40 % chez les malades de chirurgie et jusqu'à 50 à 70 % chez les patients de soins intensifs [Singlas E. Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la ceftazidime en perfusion continue. *Antibiotiques* 2002;4: 14—22.]. Dans ces circonstances, si l'objectif PK/PD est aisément atteint par des administrations fractionnées pour des bactéries vis-à-vis desquelles les bétalactamines ont des CMI très basses (phénotypes sauvages), la très courte demi-vie de la majorité de ces antibiotiques prohibe l'administration fractionnée dès que les CMI augmentent ($\geq 1—2$ mg/l) comme cela est de plus en plus souvent le cas, en particulier dans les unités de réanimation. Une des solutions serait l'administration en perfusion continue. Ainsi dès la fin des années 90, Lipman *et al.*, (41), rapportent des résultats encourageant sur un faible effectif de patients de réanimation (8 patients) avec une administration continue de ceftazidime. Dans leur étude, la concentration plasmatique de ceftazidime était supérieure à 40 mg/L pour l'ensemble des patients à 16h, 24h et 48h après le début de l'antibiothérapie. Ces résultats sont bien différents des nôtres malgré la même posologie (6g/jour). Dans notre étude, seulement la moitié des 40 patients traités par ceftazidime atteignaient ce niveau de concentration plasmatique. Cette différence est d'autant plus surprenante que les auteurs avaient exclu les patients atteints d'insuffisance rénale alors que ces patients sont ceux les plus à risque d'obtenir des concentrations plasmatiques élevées. Les études suivant confirment une importante variabilité inter-individuelle avec le ceftazidime. En particulier Aubert *et al.* (42), retrouvaient pour une même posologie en administration continue des concentrations plasmatiques de ceftazidime variant de 7,4 à 162,3 mg/L. Parmi les 92 patients étudiés, seulement 36% des patients atteignaient la cible de 30 à 50 mg/L, 37% des patients présentaient un sous-dosage et

27 % présentaient un surdosage. Ces chiffres sont difficilement comparables aux nôtres car entre les limites définissant le sur- et sous- dosage ont évoluées. Actuellement, la limite basse est plus haute (40 mg/mL versus 30 mg/mL), et la limite définissant le surdosage est beaucoup plus élevée (80 mg/mL contre 50 mg/L). Une étude sur une population de patients brûlés (43) retrouvait des cibles PK/PD 100% $f T >_{4CMI}$ atteintes dans seulement 48% et 20 % des cas pour respectivement une posologie de ceftazidime et de cefepime de 6g/jour. Ces valeurs sont très proches de celles que nous retrouvons dans notre étude. De plus, les auteurs retrouvaient qu'une valeur de clairance de créatinine > 120 mL/min était associée à un risque de sous-dosage. Nous retrouvons également en analyse multivarié comme seul facteur de risque significatif à la survenu d'un sous-dosage l'existence d'une augmentation de la ClCreat_i.

Le Méropénème est un antibiotique temps-dépendant avec un faible PM (437 daltons), un faible Vd ~ 0.17 L.kg⁻¹ et une très faible fixation protéique (2%). La pharmacocinétique des carbapénèmes est modifiée chez le patient de réanimation. Plus précisément, les carbapénèmes peuvent subir une diminution de leur demi-vie ($T_{1/2}$) et une augmentation de leur Vd (44,45). On retrouve dans la littérature une variabilité interindividuelle chez les patients de réanimation comparable à celle observée dans à notre population (46–48). Cependant peu d'études ont retrouvé un aussi bon taux (85%) de patient atteignant l'objectif de PK/PD fixé à 100% $f T >_{5CMI}$ avec cet antibiotique. L'administration par perfusion continue, afin de maximiser $T > CMI$ reste un sujet d'actualité pour les carbapénèmes, certaines données préliminaires suggèrent la supériorité clinique de l'administration par perfusion continue chez le patient de réanimation (49). D'un point de vue pharmacocinétique plusieurs études réalisées avec une administration en bolus itératif rapportent des résultats décevants (19,24). Dans ces études, on retrouve un très faible taux de patient atteignant l'objectif de PK/PD. Ainsi une étude récente (38) réalisée sur 15 patients de réanimation traités par méropénème, rapporte que la cible PK/PD (100% $f T >_{4CMI}$) était atteinte uniquement chez 40% des patients. Une autre étude (18) retrouve un objectif

PK/PD (100% $f T > 4\text{CMI}$) atteint chez 41,6% des patients traités par méropénème, mais là encore seul un tiers bénéficiait d'une administration en perfusion continue. Cette importante variabilité est également retrouvée lors d'une administration continue. De Waele *et al.*, (47), rapportent chez 12 patients de réanimation traités par perfusion continue de méropénème, qu'aucun n'atteignait la cible PK/PD (100% $f T > 4\text{CMI}$). Néanmoins dans cette étude, la posologie de méropénème était plus basse que dans notre étude et les patients atteints d'insuffisance rénale étaient exclus. Une seconde étude (41) réalisée sur 30 patients traités par méropénème en perfusion continue, retrouvait pour des posologies inférieures aux nôtres une cible PK/PD (100% $f T > 4\text{CMI}$) atteinte chez seulement 50% des patients. Il semble que la posologie optimale en l'absence d'insuffisance rénale soit d'au moins 3g/24h en administration continue. Thalhammer *et al.*, chez des patients de réanimation en choc septique, rapportent que la concentration plasmatique moyenne de méropénème obtenue en perfusion continue à la posologie de 3 g/24h était de $12 \pm 5\text{mg/L}$ (43). Dans notre étude, la concentration plasmatique moyenne de méropénème était de 16 [12-26] mg/L pour la même posologie. Cette différence peut s'expliquer par des différences entre les deux populations étudiées mais elle peut également être dû à une l'éventuel instabilité physicochimique sur 24h du méropénème en fonction de la concentration utilisée pour son administration continue. Le méropénème est particulièrement instable si la concentration par seringue dépasse 1,5 g et que la pièce est chaude (50). Cette variable (concentration par seringue) est rarement stipulée dans les études.

Les carbapénèmes sont également associés à un risque de neurotoxicité et plus particulièrement de convulsion avec une incidence estimée à 3-5% (51). L'insuffisance rénale, qu'elle soit modérée ou terminale, est un des principaux facteurs de risque de neurotoxicité, qui peut survenir jusqu'à plusieurs jours après l'administration d'imipénème (52). Des résultats équivalents ont été retrouvés chez des patients de réanimations traités par méropénème (53). La neurotoxicité des carbapénèmes semble exacerbée par l'existence d'une maladie du système

nerveux central (54), les manifestations cliniques et électro-encéphalographique sont comparables. Cependant, la neurotoxicité du méropénème semble moindre que celle de l'imipénème. Pea *et al.* (41) ne rapportent aucun effet indésirable clinique du méropénème pour des concentrations plasmatiques variant de 16 à 143 mg/L. Cependant aucun EEG n'avait été réalisé. Lorsqu'un EEG est systématiquement réalisé (55), les auteurs retrouvent des signes d'encéphalopathie médicamenteuse uniquement sur 3 des 80 EEG réalisés. Plusieurs travaux (55,56) retrouvaient une incidence d'anomalies électro-encéphalographiques plus fréquentes chez les patients traités par céfepime par rapport aux patients traités par méropénème. Dans notre étude, nous retrouvions ne retrouvons pas ces résultats. L'incidence d'encéphalopathie médicamenteuse était de 6% pour le méropénème (2 patients sur 30) et 4% pour le céfepime (2 patients sur 45).

Le patient de réanimation présente des conditions physiopathologiques particulières qui peuvent influencer la pharmacocinétique des antibiotiques (57–61). En effet, il est décrit qu'en fonction du contexte clinique et des comorbidités du patient, pour une même posologie des concentrations sub-thérapeutiques ou potentiellement toxiques peuvent être observées (26). Nous n'avons pas observé de corrélation entre la concentration plasmatique des ATB avec le SAPS2, l'albuminémie et le delta-SOFA. Ces critères ne semblaient pas influencer la PK/PD dans notre étude. Seule la clairance indexée de la créatinine était retrouvée en analyse multivariée. Deux études ont préalablement montré que la clairance du céfepime était linéairement liée à clairance de la créatinine (CLcr) (41). La CLcr a donc été signalé comme un facteur prédictif de la clairance antibactérienne et la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique a montré que le T>CMI pourrait être prédict par la CLcr (41,62). De plus, nous retrouvons qu'un seuil relativement haut de 50 mL/min/m² est associé à un risque de surdosage. Ce seuil est identique à celui rapporté par Chapuis *et al.*, (39) avec le céfepime. Ces auteurs retrouvaient un risque accru de surdosage lorsque la clairance de

la créatinine était inférieure à 50 mL/min. En conséquence, l'ajustement de la posologie en fonction de la fonction rénale est une considération pharmacocinétique importante pour assurer un traitement optimal conforme aux propriétés pharmacodynamiques des céphalosporines. Cela peut nécessiter une adaptation du dosage et une fréquence accrue des dosages pour assurer un $T \geq CMI$ maximisé.

Bien que fortement conseillé, le STP des bétalactamines chez le patient de réanimation accompagné d'une adaptation de posologie n'est pour le moment pas réalisé en systématique et de manière rigoureuse chez l'ensemble des patients. Il apparaît au vu des résultats de notre étude que la réalisation d'une adaptation de posologie était associée à une réduction du risque de sur- ou sous- dosage et doit être considéré comme un outil important pour faire progresser le niveau de sécurité thérapeutique.

CONCLUSION

Il existait une grande variabilité inter-individuelle dans les concentrations plasmatiques de bétalactamines administrées en perfusion continue chez les patients de réanimation. Ainsi malgré l'administration de posologies élevées adaptées à la fonction rénale et une administration en perfusion continue, il existait une part importante de sous-dosages et de surdosages. Ces surdosages étaient à l'origine d'effets indésirables. Le monitorage des concentrations plasmatiques des bétalactamines couplé à la mesure de la clairance indexée de la créatinine et à la réalisation d'EEG permet d'optimiser l'administration de ces antibiotiques en réduisant les risques de surdosages et de sous-dosages.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323-9.
2. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte>
3. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Man... : Critical Care Medicine [Internet]. [cité 1 mars 2018]. Disponible sur: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/03000/Surviving_Sepsis_Campaign__International.15.aspx
4. Steffens I. 20 years of communicating facts and figures. *Eurosurveillance*. 1 déc 2016;21(48):30415.
5. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*. 12 févr 2010;70(3):313-33.
6. Rahal JJ. Antimicrobial resistance among and therapeutic options against gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2009;49 Suppl 1:S4-10.
7. Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J*. juin 1998;77(6 Suppl):7-11; discussion 11-12.
8. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care*. oct 2007;13(5):598-606.
9. Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation*. juin 2005;14(4):264-75.
10. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients: *Clin Pharmacokinet*. févr 2011;50(2):99-110.
11. Georges B, Conil J-M, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, et al. Population Pharmacokinetics of Ceftazidime in Intensive Care Unit Patients: Influence of Glomerular Filtration Rate, Mechanical Ventilation, and Reason for Admission. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2009;53(10):4483-9.
12. Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1984;42:83-98.
13. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. mars 2009;37(3):840-51; quiz 859.
14. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R206.
15. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. oct 2013;28(5):695-700.
16. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*. nov 2015;35(11):1063-75.

17. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. juill 2012;142(1):30-9.
18. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2014;58(8):1072-83.
19. Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care*. 16 août 2012;2:37.
20. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. oct 2016;42(10):1535-45.
21. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. janv 2013;56(2):236-44.
22. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis*. 22 juin 2011;11:181.
23. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. sept 2014;40(9):1340-51.
24. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Méropénème dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother*. juill 2009;64(1):142-50.
25. Dufour G, Montravers P. Pharmacokinetics of antibiotics or antifungal drugs in intensive care units. *Curr Infect Dis Rep*. 1 janv 2009;11(1):14.
26. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):755-73.
27. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Castro LNG, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 8 mars 2016;86(10):963-71.
28. Keskin S, Konkol RJ. Seizure Exacerbation Related to Betalactam Antibiotics in a Child with Cerebral Dysgenesis. *Dev Med Child Neurol*. 1 mars 1993;35(3):267-74.
29. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*. 13 oct 2015;85(15):1332-41.
30. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 2008;23(3):966-70.
31. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. mai 2014;69(5):1416-23.
32. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*. 28 juill 2012;2:35.

33. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect.* juill 2016;46(5):242-68.
34. Soc Néphrologie :: calculateur clairance créatinine corrigée [Internet]. [cité 10 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.sfnft.org/sn/eservice/calcul/clairance.htm>
35. Quirins M, Weiss N. Encéphalopathies médicamenteuses, une approche pratique pour le clinicien. *Prat Neurol - FMC.* 1 févr 2014;5:39-48.
36. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanet M. Dosing Nomograms for Attaining Optimum Concentrations of Méropénème by Continuous Infusion in Critically Ill Patients with Severe Gram-Negative Infections: a Pharmacokinetics/Pharmacodynamics-Based Approach. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2012;56(12):6343-8.
37. Cojutti P, Maximova N, Pea F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous-Infusion Méropénème in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 9 janv 2015;59(9):5535-41.
38. Goncalves-Pereira J, Silva NE, Mateus A, Pinho C, Povoa P. Assessment of pharmacokinetic changes of méropénème during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 14 avr 2014;15:21.
39. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R51.
40. European Medicines Agency - [Internet]. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500109686%26mid=WC0b01ac058009a3dc
41. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* févr 1999;43(2):309-11.
42. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit.* août 2010;32(4):517-9.
43. Conil JM, Georges B, Lavit M, Seguin T, Tack I, Samii K, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther.* oct 2007;45(10):529-38.
44. Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of méropénème and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):539-49.
45. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, Myttenaere-Bursztein SAD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of méropénème in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 1 févr 2002;19(2):105-10.
46. Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion méropénème improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents.* févr 2017;49(2):255-8.
47. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and méropénème: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* mars 2014;40(3):380-7.
48. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of méropénème in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 1999;43(4):523-7.

49. Lorente L, Huidobro S, Martín M, Mora M. Méopenème administration by intermittent infusion versus continuous infusion for the treatment of nosocomial pneumonia. *Crit Care*. 2005;9(Suppl 1):P38.
50. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S. Stability of méopenème in normal saline solution after storage at room temperature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. sept 2003;34(3):627-9.
51. Grill Marie F., Maganti Rama K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 18 avr 2011;72(3):381-93.
52. Campise M. Neurological complication during imipenem/cilastatin therapy in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 1998;13(7):1895-6.
53. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Maillart E, Beumier M, Surin R, et al. Broad-spectrum β -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes*. juin 2014;4(6):e119.
54. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother*. avr 1991;27(4):405-25.
55. Naeije G, Lorent S, Vincent J-L, Legros B. Continuous epileptiform discharges in patients treated with cefepime or méopenème. *Arch Neurol*. oct 2011;68(10):1303-7.
56. Tanaka A, Takechi K, Watanabe S, Tanaka M, Suemaru K, Araki H. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and méopenème. *Int J Clin Pharm*. oct 2013;35(5):683-7.
57. Pea F, Viale P, Furlanet M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet*. 1 oct 2005;44(10):1009-34.
58. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1135-51.
59. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. janv 1998;34(1):25-56.
60. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med*. déc 2004;30(12):2145-56.
61. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. juin 1988;14(6):347-73.
62. Joyst GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. avr 2001;47(4):421-9.

ANNEXES

Figure S1 : incidences des normo-dosages, surdosages et sous-dosages à J1, J4 et J7 pour chaque antibiotique (cibles définies par la CMI spécifique d'espèce)

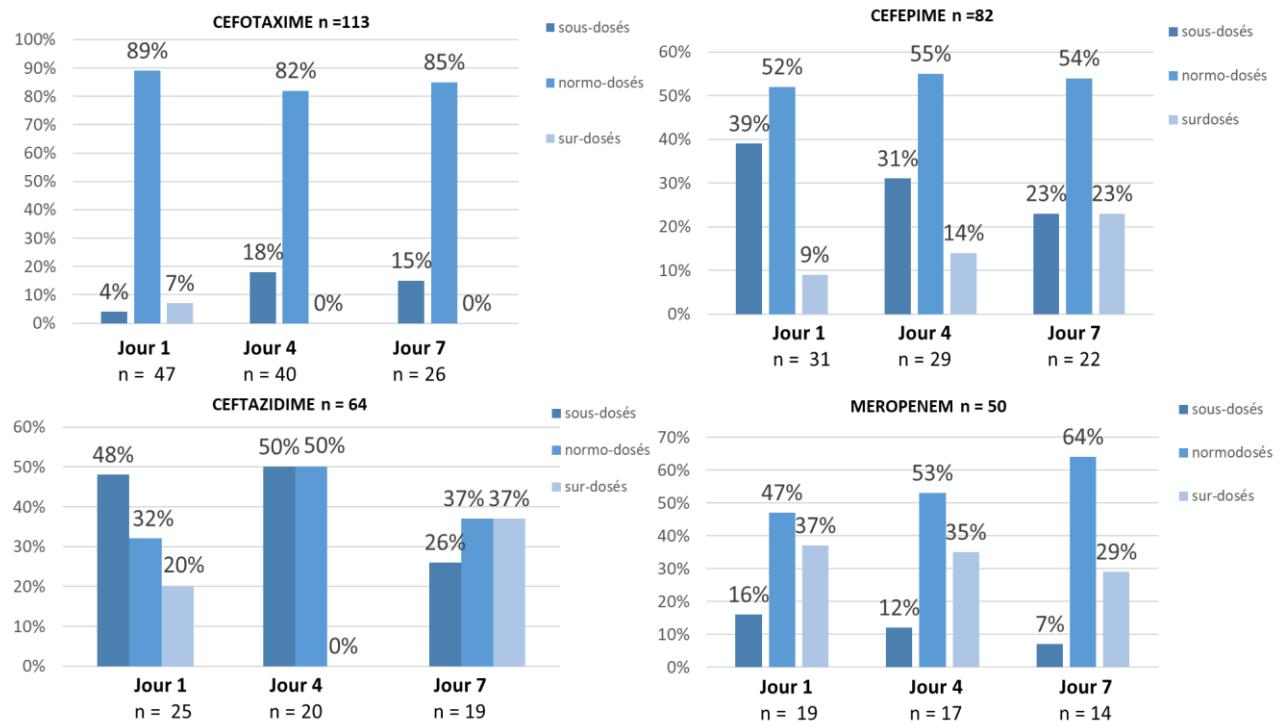


Figure S2 : incidences des normo-dosages, surdosages et sous-dosages à J1 en fonction du respect ou non-respect du protocole définissant les posologies d'antibiotiques

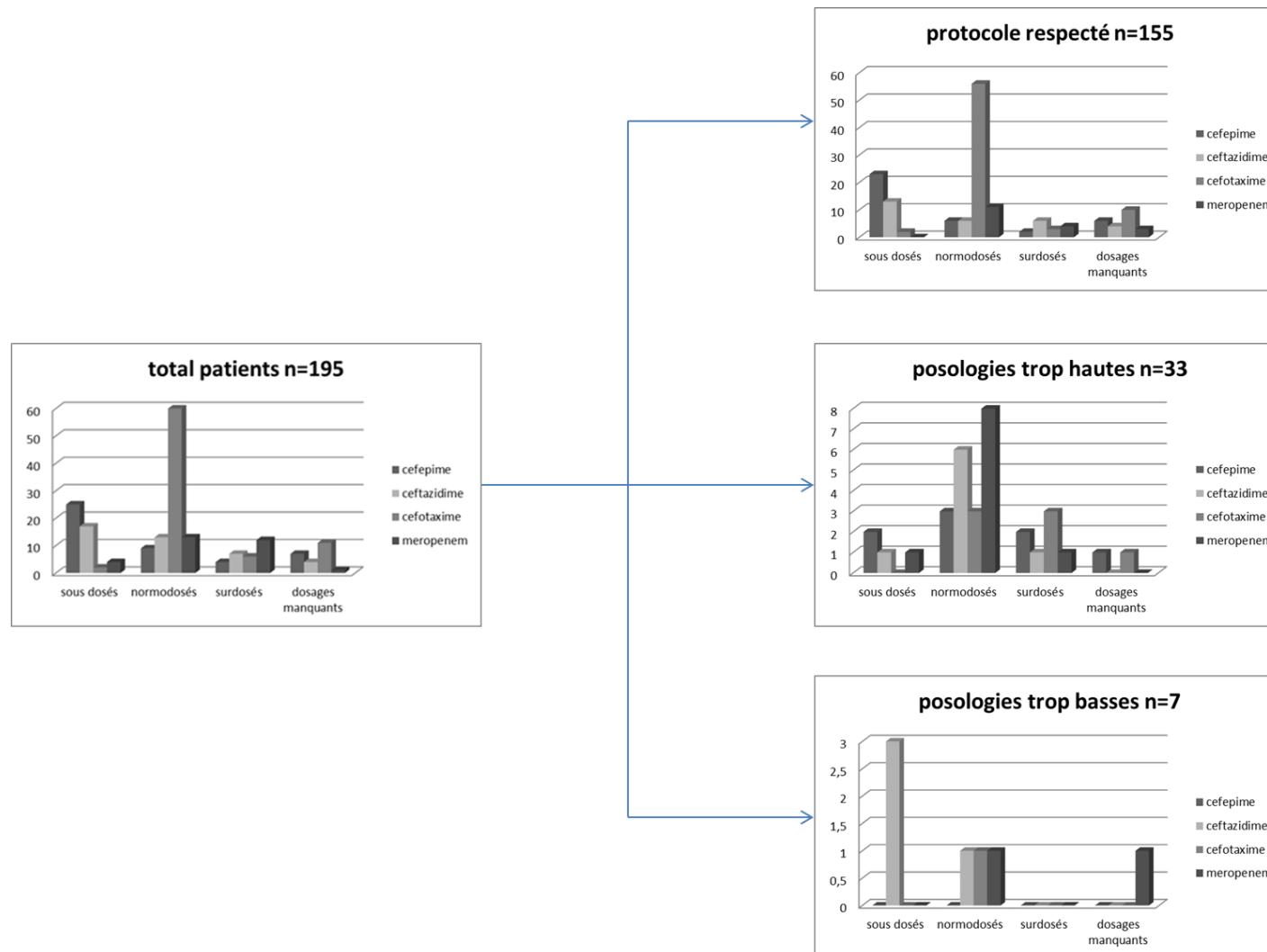


Tableau S1 : Analyse univariée des sous-groupes à J4

Variables	TOTAL n=142	NORMODOSES n=80	SOUS DOSES n=46	SURDOSES n=16
Age (année)	59 [47-69]	61 [50-72]	58 [41-64]	57 [39-72]
Sexe masculin - n (%)	93 (65%)	51 (63%)	33 (72%)	9 (56%)
Poids à l'admission (kg)	74 ± 14	75 [65-81]	78[70-84]	69 [60-77]
Taille à l'admission (m)	170 [165-179]	170 [165-176]	175 [165-180]	168 [165-172]
Surface corporelle à l'admission (m ²)	2,65 [2,56-2,81]	2,65 [2,56-2,74]	2,74 [2,56-2,83]	2,61 [2,56-2,67]
IMC à l'admission (Kg/m ²)	25,7 [22,8-28,0]	25,6 [22,8-28,1]	25,7 [24,1-28,0]	24,0 [19,9-27,6]
IGS2 des 24ère heures	40 ± 16	41 ± 16	39 ± 16	37 ± 17
Durée de traitement antibiotique (jours)	8 [7-10]	8 [7-10]	8 [7-10]	9 [8-17]
Durée de séjour en réanimation (jours)	34 [22-75]	31 [19-65]	46 [26-89]	35 [22-91]
Patients vivants à j28 - n (%)	132 (92%)	70 (86%)	38 (83%)	14 (88%)
EER à J4 – n (%)	14 (10%)	10 (12,3%)	2 (4,3 %)	2 (12,5%)
ECMO/ECLS à J4 – n (%)	0,028	3 (3,7%)	0 (0%)	1 (6,3%)
<i>données à J4</i>				
Hématocrite (%)	28 [26-32]	28 [26-33]	29 [26-32]	27 [25-29]
Albuminémie (g/L)	28,7 ± 4,9	28,9 ± 5,5	29,1 ± 4,5	26,8 ± 2,1
Créatininémie (μmol/L)	56 [44-77]	59 [46-86] [#]	46 [39-65] [#]	87 [71-183] ^{##}
Clairance indexée (mL/min/1,73m ²)	81 ± 49	84 ± 52 [#]	91 ± 43 [#]	37 ± 29 [*]
Score SOFA	4 [2-6]	4 [3-7]	4 [2-5]	4 [2-8]

[#] signale une différence significative en analyse univariée par rapport au sous-groupe sous-dosé / sur-dosé (ANOVA p < 0.05)

^{*} signale une différence significative en analyse univariée par rapport au sous-groupe normodosé (ANOVA p < 0.05)

Tableau S2 : Analyse univariée des sous-groupes à J7

Variables	TOTAL n=110	NORMODOSES n=60	SOUS-DOSES n=30	SURDOSES n=20
Age (année)	56 [42-67]	59 [42-71] [#]	51 [33-59] [*]	58 [50-64]
Sexe masculin - n (%)	69 (62%)	40 (66%)	18 (60%)	11 (55%)
Poids à l'admission (kg)	75 [65-83]	75 [65-81]	78 [70-82]	70 [60-83]
Taille à l'admission (m)	170 [165-177]	170 [165-178]	170 [165-180]	169 [165-175]
Surface corporelle à l'admission (m ²)	2,65 [2,56-2,77]	2,65 [2,56-2,78]	2,65 [2,56-2,83]	2,63 [2,56-2,74]
IMC à l'admission (Kg/m ²)	23,5 [21,5-29,3]	25,2 [22,0-28,2]	25,9 [22,8-30,0]	24,5 [19,0-28,8]
IGS2 des 24ème heures	40 ± 17	41 ± 16	38 ± 16	41 ± 17
Durée de traitement antibiotique (jours)	9 [8-11]	9 [8-10]	8 [7-10]	10 [8-12]
Durée de séjour en réanimation (jours)	37 [24-77]	35 [24-77]	35 [24-74]	45 [32-83]
Patients vivants à j28 - n (%)	95 (86%)	54 (90%)	26 (86%)	15 (75%)
EER à J7	7 (6,3%)	4 (6,6%)	1 (3,3%)	2 (10%)
ECMO à J7	6 (5,4%)	2 (3,3%)	2 (6,6%)	2 (10%)
<i>données à J7</i>				
Hématocrite (%)	29 [26-31]	27 [27-31]	29 [26-34]	28 [27-30]
Albuminémie (g/L)	29,6 ± 5,1	29,5 ± 5,3	30,6 ± 5,0	27,8 ± 4,6
Créatininémie (μmol/L)	54 [39-71]	56 [40-69]	46 [32-62]	70 [51-105]
Clairance indexée (mL/min/1,73m ²)	66 [40-106]	73 [51-106] [#]	67 [43-112] [#]	39 [16-56] ^{##}
SOFA à J7	4 [2-5]	3 [2-5] [#]	4 [1-5]	4 [2-8] [*]

[#] signale une différence significative en analyse univariée par rapport au sous-groupe sous-dosé / sur-dosé (ANOVA p < 0.05)

^{*} signale une différence significative en analyse univariée par rapport au sous-groupe normodosé (ANOVA p < 0.05)

Figure S3 : Corrélation entre le taux plasmatique de CEFOTAXIME et la clairance indexée de créatinine à J4 et J7

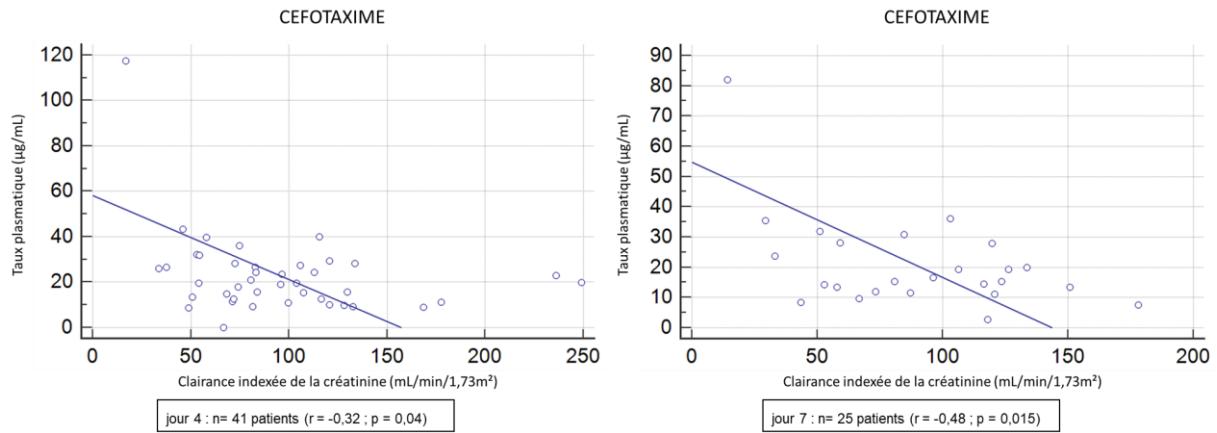


Figure S4 : Corrélation entre le taux plasmatique de CEFEPIME et la clairance indexée de créatinine à J4 et J7

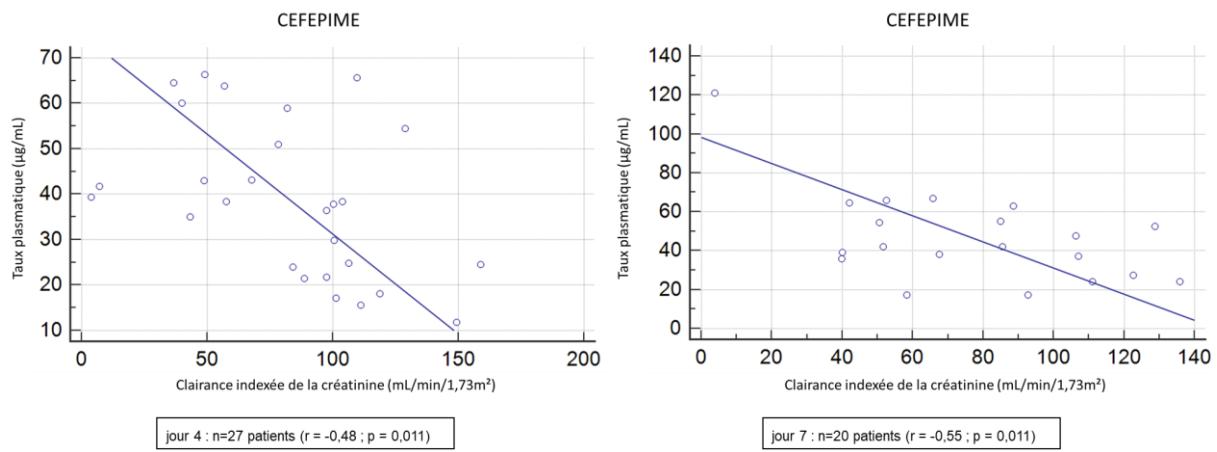


Figure S5 : Courbe ROC analyse univariée (valeur seuil de clairance de clairance indexée de créatinine associée au surdosage en bétalactamines à j4)

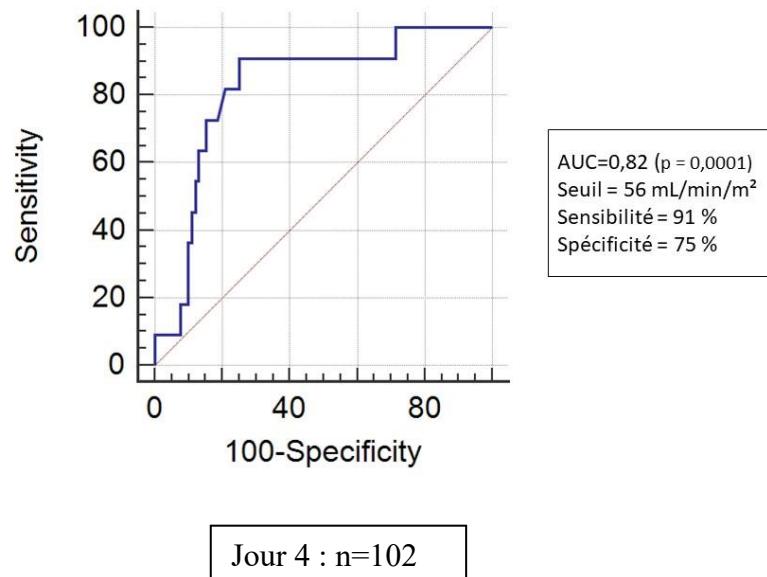
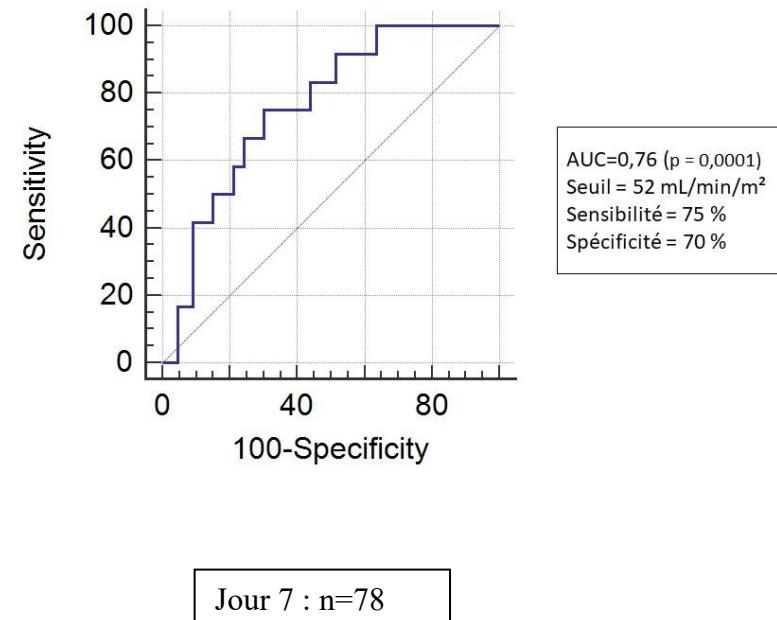


Figure S6 : Courbe ROC analyse univariée (valeur seuil de clairance de clairance indexée de créatinine associée au surdosage en bétalactamines à j7)



Appendice 1 : Protocole d'administration et d'adaptation de posologies des bétalactamines

ATB	Bolus Initial	IRA SANS EER			IRA SOUS EER		Surveillance / Dosage
		Posologie standard	Posologie IRA modérée (Cl :30ml/min)	Posologie Anurie/ IRA sévère	EER Faible dose (<25ml/kg/h)	EER Haute dose (35ml/kg/h)	
Amikacine	35mg/kg/j	35mg/kg/j en dose unique	35mg/kg/j Espacer doses	35mg/kg/j Espacer doses	35mg/kg/j	35mg/kg/j	+550mg sur la 1ere dose par filtre. Dosage Protocole Pic et Tr
Amoxicilline	2g	2g x 6/j	2g x2/j	1g puis 500mg/j IVSE	1.5g x2/j	2g x2/j	Dosage possible
Cefepime	2g	4g/j IVSE	1g/j IVSE	500mg /i IVSE	2g x2/j	2g x2/j	Dosage protocole EEG si confusion
Cefotaxime	2g	6g/j IVSE	6g/j IVSE	1g/j	4g/j IVSE	4g/j IVSE	Dosage protocole
Ceftazidime	2g	6/j IVSE	1g/j	1g/48h	2g/j IVSE	4g/j IVSE	Dosage protocole
Ceftriaxone	2g	2g/j	2g/j	2g/48h	2g/j	2g/j	Précipite avec d'autres ATB
Ciproflocacine	400mg	400mg x2/j	400mg x2/j	400mg/j	400mg x2/j	400mg x2/j	Non dosable
Colimycine		75 000 à 150 000 UI/kg/ en 3x/j	50 000 UI/kg/dose X2/j	50 000 UI/kg/dose X1/j	75 000 à 150 000 UI/kg/jr	75 000 à 150 000 UI/kg/jr	Toxicité rénale. Paresthésies péri buccales ou extrémités = surdosage Non Dosable
Daptomycine	8mg/kg	6mg/kg/j	6mg/kg/j	6mg/kg/48h	8mg/kg/48h	8mg/kg/48h	Surveillance x1 CPK/j Non dosable
Gentamycine	8mg/kg/j	8mg/kg/j en dose unique	8mg/kg/j en dose unique	8mg/kg/j en dose unique	8mg/kg/j en dose unique	8mg/kg/j en dose unique	Majorer sur la 1ere dose par filtre Protocole Pic et Tr

ATB	Bolus Initial	IRA SANS EER			IRA SOUS EER		Surveillance / Dosage
		Posologie standard	Posologie IRA modérée (Cl :30ml/min)	Posologie Anurie/ IRA sévère	EER Faible dose (<25ml/kg/h)	EER Haute dose (35ml/kg/h)	
Imipenem - Cisplatine	1g	1g x3/j	500mg x3/j	500mg x2/j	500mg x3/j	1g x3/j	Mauvais choix si IRA Dosage possible EEG si confusion
Lévofoxacine	500mg	500mg x2/j	500mg puis 250mg x 2/j	500mg puis 250mg x 1/j	500mg puis 250mg x 1/j	500mg puis 250mg x 1/j	Non dosable
Linezolide	600mg	600mg x 2/j	600mg x 2/j	600mg x 2/j	600mg x 2/j	600mg x 2/j	Toxicité Hémato et hépatique Non dosable
Méronem	2g	2g x 2/j IVSE	1g x 2/j IVSE	500mg x 2/j IVSE	500mg + 1g x2/j IVSE	500mg+ 1g x2/j IVSE	Dosage Protocole
Métronidazole	500mg	500mg x3/j	500mg x3/j	500mg x3/j	500mg x3/j	500mg x3/j	Toxicité neuro Non dosable
Oxacilline	2g	2g x 6/j	2g x 6/j	2g x 3/j	2g x 3/j	2g x 3/j	Non dosable
Piperacilline - Tazobactam	4g	4gx4/j	4gx3/j	4g x 2/j	4g x3/j J1 puis alternance 4g tazo -4g pipé	4g x3/j J1 puis alternance 4g tazo -4g pipé	Non dosable
Rifampicine	600mg	600mg x 2/j	600mg x 2/j	600mg x 2/j espacer doses	600mg x 2/j	600mg x 2/j	Inducteur enzymatique Toxicité hépatique Non dosable
Sulfaméthoxazole - Trimétoprime	Sulf 400mg + Trim 80mg x2/j	Sulf 400mg + Trim 80mg x2/j	Sulf 400mg + Trim 80mg x2/j	Sulf 400mg + Trim 80mg x1/j	Sulf 400mg + Trim 80mg x2/j	Sulf 400mg + Trim 80mg x2/j	Non dosable
Vancomycine	dose de charge 15mg/kg	30mg/kg/j IVSE	500mg/j IVSE	200mg/j IVSE	1 g/j IVSE	1.5g/j IVSE	Dosage Protocole

Appendice 2 : Consignes pour préparation des seringues d'antibiotiques

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE SOUHAITEE	PREPARATION DE LA SERINGUE	VITESSE D'ADMINISTRATION	STABILITE à 25°C à cette concentration
CEFOTAXIME	12g/jour	2g dans 50 mL de NaCl 0,9%	12 ml/h	24 heures
	10g/jour		10 ml/h	
	8g/jour		8 ml/h	
	6g/jour		6 ml/h	
	4g/jour		4 ml/h	
	2g/jour		2 ml/h	
CEFEPIME	6g/jour	2g dans 50 mL de NaCl 0,9%	6 ml/h	20 heures
	5g/jour		5 ml/h	
	4g/jour		4 ml/h	
	3g/jour	1g dans 50 mL de NaCl 0,9%	6 ml/h	
	2g/jour		4 ml/h	
	1g/jour		2 ml/h	
	500mg/jour	500mg dans 50 ml de NaCl 0,9% ou G5%	2 ml/h	
CEFTAZIDIME	6g/jour	2g dans 50 mL de NaCl 0,9%	6 ml/h	20 heures
	5g/jour		4 ml/h	
	4g/jour		2 ml/h	
	3g/jour	1g dans 50 mL de NaCl 0,9%	6 ml/h	
	2g/jour		4 ml/h	
	1g/jour		2 ml/h	
TAZOCILLINE	16g/jour	4g dans 50 mL de NaCl 0,9% ou G5%	8 ml/h	24 heures
	12g/jour		6 ml/h	
	8g/jour		4 ml/h	
	4g/jour		2 ml/h	
MERONEM	4g/jour	1g dans 50 mL de NaCl 0,9%	8 ml/h	6 heures
	3g/jour	750 mg dans 50 mL de NaCl 0,9%	8 ml/h	
	2g/jour	500 mg dans 50 mL de NaCl 0,9%	8 ml/h	
	1g/jour	250 mg dans 50 mL de NaCl 0,9%	8 ml/h	

Appendice 3 : CMI seuils selon EUCAST (V5 mise à jour en janvier 2015)

PK-PD (Non-species related) breakpoints

These breakpoints are used only when there are no species-specific breakpoints or other recommendations (a dash or a note) in the species-specific tables.

If the MIC is greater than the PK-PD resistant breakpoint, advise against use of the agent.

If the MIC is less than or equal to the PK-PD susceptible breakpoint, suggest that the agent can be used with caution. The MIC may also be reported although this is not essential. Include a note that the guidance is based on PK-PD breakpoints only, and include the dosage on which PK-PD breakpoint is based.

More information is available in the guidance document "Antimicrobial susceptibility tests on groups of organisms or agents for which there are no EUCAST breakpoints".

Cephalosporins	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Cefepime	4	8
Cefotaxime	1	2
Ceftazidime	4	8

Enterobacteriaceae (new taxonomy: Enterobacterales*)

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Méropénème	2	8	10	24	18

Pseudomonas spp.

Carbapenems ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Méropénème	2	8	10	22	16