



HAL
open science

Modélisation et optimisation thérapeutiques des anti-infectieux en réanimation

Clément Boidin

► **To cite this version:**

Clément Boidin. Modélisation et optimisation thérapeutiques des anti-infectieux en réanimation. Pharmacologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1158 . tel-03343265

HAL Id: tel-03343265

<https://theses.hal.science/tel-03343265>

Submitted on 14 Sep 2021

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

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



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1158

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale **ED N°341**
Évolution Écosystèmes Microbiologie Modélisation (E2M2)

Spécialité de doctorat : **Pharmacologie**

Soutenue publiquement le 30 Septembre 2020, par :
Clément BOIDIN

Modélisation et optimisation thérapeutiques des
anti-infectieux en réanimation

Devant le jury composé de :

ADER Florence	Professeur des universités, Praticien hospitalier. Université Lyon 1/ Hospices Civils de Lyon Présidente
MARCHAND Sandrine	Professeur des universités, Praticien hospitalier. Université de Poitiers / Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers Rapporteur
KIPNIS Éric	Professeur des universités, Praticien hospitalier. Université Lille 2 / Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Rapporteur
MIMOZ Olivier	Professeur des universités, Praticien hospitalier. Université de Poitiers / Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers Examineur
GOUTELLE Sylvain	Professeur des universités, Praticien hospitalier. Université Lyon 1 / Hospices Civils de Lyon Directeur de thèse et examinateur
FRIGGERI Arnaud	Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier. Université Lyon 1 / Hospices Civils de Lyon Directeur de thèse et examinateur

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Remerciements et avant-propos

Aux membres de ce jury

Au Professeur Florence Ader

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de faire part de ce jury. Merci pour vos enseignements lors du DU d'infectiologie qui me servent toujours dans ma pratique quotidienne.

Au Professeur Sandrine Marchand

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse et membre de ce jury.

Au Professeur Eric Kipnis

Merci beaucoup à vous d'avoir spontanément accepté de faire partie de ce jury. Heureux également qu'un Lillois puisse juger ce travail.

Au Professeur Olivier Mimoz

Je vous suis sincèrement reconnaissant que vous ayez accepté de juger ce travail.

Au Professeur Sylvain Goutelle

Avec tout mon respect, ma gratitude et mon amitié, merci mille fois encore de m'avoir amené jusqu'ici. Ce fut un réel plaisir d'avoir passé ces 4 ans sous ton encadrement. J'espère sincèrement que j'aurai la possibilité de transmettre ce que j'ai pu apprendre à tes côtés avec la même simplicité et la même bienveillance dont tu as fait preuve avec moi. J'espère également que d'autres projets communs pourront émerger par la suite.

Au Docteur Arnaud Friggeri

Merci pour ta participation et la sympathie que tu as apporté à ce projet. Merci également de m'avoir ouvert les portes de la réanimation et m'avoir permis d'accéder aux données des patients que tu as soigné en collaboration avec tes collègues. Heureux également de pouvoir continuer à collaborer avec vous pour les projets à venir.

Au Docteur Laurent Bourguignon

Merci encore pour ton implication dans cette aventure. Je suis sincèrement désolé que tu ne puisses pas figurer officiellement dans ce jury. Mais sache que d'un point de vue personnel tu en fais partie intégrante. Tu as toute ma gratitude.

Aux personnes sans qui ce travail n'aurait jamais abouti

Merci à mon comité de suivi de thèse qui a pris le temps de se réunir et de suivre année après année mes avancées dans ce projet : Docteur Anne Doléans-Jordheim, Professeurs Bernard Allaouchicche, Tristan Ferry et Michel Tod.

Au Docteur Alain Lepape et au Professeurs Allaouchicche et Vincent Piriou de m'avoir ouvert vos portes au sein du service des soins critiques du CHLS. Merci de m'avoir relu et conseillé à l'occasion de ce travail et également sur d'autres projets tout aussi passionnants.

Au Docteur Claire Roger et au Professeur Jean-Yves Lefrant de nous avoir fait partager vos données. Grâce à vous, ce travail n'en est que plus qualitatif.

Au Professeur Jason Roberts et son équipe de l'Université du Queensland, Australie. Merci de m'avoir chaleureusement accueilli chez vous. Ces 7 mois en votre compagnie auront été une aventure exceptionnelle aussi bien d'un point de vue professionnel que personnel.

Au Professeur Michel Tod

Merci à vous de m'avoir inspiré à l'occasion de l'UV pharmacocinétique lors de ma première année d'internat. Vous m'aviez alors convaincu de l'apport de la pharmacocinétique de population. Si j'en suis à présenter une thèse dans cette discipline, c'est bien grâce à vous !

Au Professeur Xavier Delavenne et au Docteur Édouard Ollier

Merci pour m'avoir accueilli à l'occasion de mon stage de master au sein du laboratoire de pharmaco-toxicologie du CHU de St-Etienne. Merci également de m'avoir appris les bases de R® et de m'avoir montré ses formidables applications.

A vous tous, j'espère que notre collaboration sera bénéfique pour tous et qu'encore d'autres suivront. Merci pour votre aide !

A mes proches

Beaucoup de choses ont déjà été dites à l'occasion de la soutenance de ma thèse de pharmacie l'année dernière. Je tiens simplement à aggrémenter et renouveler ces remerciements.

Cette thèse d'université représente pour moi l'aboutissement de près de 10 années d'études. Mais bien avant cela, c'est avant tout une passion pour les sciences qui me fait aujourd'hui présenter une thèse en pharmacologie. Au fin fond de ma campagne flammande, pas beaucoup d'interactions extra-scolaires d'accès aisé, c'est en compagnie de ma « fraterie » de cœur que je découvre la faune et la flore. Au collège, ce sont les sciences de la vie qui attisent ma curiosité grâce à des professeurs captivants et fut aggrémentée des documentaires que mes chers parents mettaient à ma disposition. La faculté de lire en voiture leurs à par ailleurs, évités de nombreux « quand est ce qu'on arrive ? » lors des vacances à travers la France. Après quelques cours supplémentaires nécessaires en mathématiques et les premières sorties avec les « chair et tandre », la première année en pharmacie ne fut toujours pas glorieuse en maths. Néanmoins, elle m'a conforté dans l'idée que la pharmacie était la parfaite combinaison entre la biologie et la chimie que j'affectionnais. Je voulais en faire mon métier, mais à l'hôpital ! L'année de l'internat fut une épreuve comme tout le monde, pauses café à la BU tard le soir, pauses Call of Duty® à la coloc, soirées (jeux) en famille, stages hospitaliers en pharmacie clinique, tous ces éléments m'ont permis d'être reçu au concours pour ensuite poser mes valises en Rhône-Alpes. Premiers semestres à St-Etienne : rencontre avec le premier pool d'internes de pharmacie, mais aussi de médecine avec qui je me suis fortement amusé à l'internat sur ces 3 supers semestres. A la fac : malgré les mauvais souvenirs de mathématiques, l'UV pharmacocinétique m'a donné l'envie de continuer en master de pharmacologie pour un stage en pharmacocinétique/génomique. Premières armes en programmation et en modélisation grâce à mes encadrants qui m'ont donné envie de me perfectionner dans la discipline en postulant à une thèse sur Lyon. Premiers stages aux HCL, la prise de confiance en tant qu'interne oppère par l'analyse du système de santé hospitalier. En parallèle et durant les week-ends, les projets sur l'antibiothérapie en réanimation ma permettent de me familiariser avec la méthodologie et l'éthique de la recherche médicale.

Rédaction de protocoles, modélisation, simulation, analyse statistique associé à la bienveillance de mes encadrants m'ont ensuite permis d'effectuer un voyage au pays des kangourous. Une inoubliable expérience professionnelle mais également personnelle. Après une prise de retard non volontaire c'est enchaîné avec mes premiers pas dans le monde professionnel. Une escapade à Clermont s'est ensuite suivie d'un inespéré retour aux sources aux HCL. Merci à Justine pour ton accueil Lyonnais, ton sourire et ta patience ! Encore de nombreux projets vont pouvoir être possible par la suite, mais voici pour l'instant ceux (universitaires seulement) que j'ai à partager à travers ce manuscrit.

Résumé

Modélisation et optimisation thérapeutiques des anti-infectieux en réanimation

Les syndromes septiques sont des pathologies aiguës associées à un important taux de mortalité pouvant être pris en charge en service de réanimation dans les cas les plus graves. Comparés à la population générale, les patients atteints de sepsis vont présenter des altérations physiologiques importantes induisant une modification des propriétés pharmacocinétiques des traitements employés. Dans le cadre des anti-infectieux, une proportion non négligeable de patients va alors recevoir des posologies inappropriées ce qui rend leur maniement complexe. L'objectif de ce travail est de développer des outils optimisant leur utilisation par la construction et l'extrapolation de modèles statistiques et pharmacocinétiques.

Dans un premier temps, une revue de la littérature sur la variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines en réanimation a été effectuée. Elle a permis la synthèse de 70 études en présentant la distribution des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les déterminants de leur variabilité. Deux cohortes de patients traités par amikacine ont ensuite été analysées. L'une avait pour but de décrire les variables influençant l'atteinte d'une concentration maximale seuil jugeant de son efficacité. L'autre a permis de décrire sa pharmacocinétique et de produire un algorithme d'optimisation posologique via simulations. Les résultats de ces travaux ont montré que la fonction rénale influençait l'atteinte de concentrations efficaces et remettent en cause l'utilisation du poids corporel total pour le calcul individuel des posologies d'amikacine. L'algorithme proposait des doses bien plus importantes que celles recommandées mais permettait l'atteinte des cibles thérapeutiques dans plus 90% des cas. Un travail similaire a été réalisé chez 27 patients recevant du céfépime sous hémofiltration continue et montre l'intérêt de la perfusion continue pour maximiser à la fois son efficacité et sa tolérance. Enfin, une modélisation de la pharmacocinétique pulmonaire et plasmatique de la tobramycine a été menée chez 10 moutons placés sous ventilation mécanique recevant soit de la tobramycine par voie intra-veineuse, soit par voie inhalée. Les résultats montrent que la voie inhalée serait une bonne alternative dans le traitement des pneumonies car limiterait alors son passage systémique à risque d'effets indésirables.

Mots clés : Réanimation, sepsis, anti-infectieux, modélisation, pharmacocinétique, pharmacodynamie

Abstract

Modeling and therapeutic optimization of antimicrobials in intensive care units.

Septic syndromes are acute diseases associated with high mortality rate needing hospitalization in an intensive care unit. Compared to the general population, patients with sepsis present important physiological alterations leading to modifications of the pharmacokinetic properties of drugs. Concerning anti-infectives, a significant patient proportion may receive inappropriate dosing regimens, which makes the use of those agents difficult. The aim of this work is to develop tools making their use more efficient and safer based on statistic and pharmacokinetic models.

First, a literature review about beta lactams pharmacokinetic variability in intensive care has been done. It has synthetized 70 studies presenting the distribution of their pharmacokinetic parameters and the determinants of their variability. Two populations were then analyzed. One was used to describe covariates influencing the attainment of a threshold maximal concentration predictive of its efficiency. The other one has permitted to describe its pharmacokinetics and develop a dosing optimization algorithm thanks to simulations. Results of these works showed that renal function influence efficacy target concentration attainment and refute the use of total body weight for individualized dosing determination. The algorithm proposed higher doses than recommended but was associated with therapeutic target attainment in more than 90% of cases. A similar work was done in 27 patients treated by cefepime under continuous hemofiltration and showed the interest of continuous perfusion to maximize its efficacy and safety. Finally, a modeling of lung and plasma tobramycin concentration was done in 10 sheeps under mechanical ventilation receiving tobramycin by intravenous or inhaled route. Results showed that the inhaled route could be an interesting alternative to treat pneumonia because it could limit transfer into systemic space which may be associated with adverse effects.

Key-words: Intensive care, sepsis, antimicrobials, modeling, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Laboratoire :

UMR CNRS 5558

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive

Bât. G Mendel, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

Table des matières

Partie 1 : Introduction19

Chapitre 1. Les syndromes septiques.....	19
1.1 Définitions	19
1.2 Épidémiologie	22
1.3 Physiopathologie du sepsis et implications en thérapeutique	24
1.3.1 Agents infectieux en cause : microbiologie du sepsis.....	24
1.3.2 Dys-régulation de la réponse immunitaire	25
1.3.3 Dys-régulation de l'hémostase et CIVD	26
1.3.4 État de choc distributif et phase hyperdynamique.....	27
1.3.4.1 Vasodilatateurs impliqués	27
1.3.4.2 Systèmes régulateurs	28
1.3.5 Dysfonction endothéliale et syndrome de fuite capillaire.....	29
1.3.6 Hypoxie tissulaire et défaillances d'organes.....	30
1.3.7 Immunosuppression et récurrences infectieuses	30
1.4 Prise en charge thérapeutique	32
1.4.1 Prise en charge initiale.....	32
1.4.2 Antibiothérapie.....	33
1.4.3 Contrôle hémodynamique.....	34
1.4.4 Traitements adjuvants	35
1.4.5 Supports fonctionnels.....	35
1.5 Résumé schématique	36
Chapitre 2. Pharmacologie des anti-infectieux en réanimation.	39
2.1 Propriétés pharmacologiques des anti-infectieux.....	39
2.1.1 Modes d'action des anti-infectieux	39
2.1.2 Notions de pharmacocinétique	40
2.1.2.1 Paramètres pharmacocinétiques usuels	40
2.1.2.2 Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination (ADME)	41
2.1.2.3 Modélisation mathématique.....	43
2.1.3 Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD).....	45
2.1.4 Notions de marge thérapeutique et effets délétères.	46
2.2 Altérations pharmacocinétiques des anti-infectieux en réanimation.	49
2.2.1 Altérations dans les processus d'absorption	49
2.2.2 Altérations dans les processus de distribution	50
2.2.3 Altérations dans les processus de métabolisation et d'élimination.	55
2.3 Altérations pharmacocinétique : Focus sur les bêta-lactamines.....	61
2.3.1 Introduction aux travaux	61
2.3.2 Résumé de l'article	62
2.3.3 Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review	63
2.3.4 Discussion	87

Partie 2 : Implications pratiques pour le patient en réanimation.....91

Chapitre 1. Atteinte des cibles PK/PD	91
1.1 Atteinte des cibles PK/PD : focus sur l'amikacine.....	93
1.1.1 Introduction aux travaux	93
1.1.2 Résumé de l'article	94
1.1.3 Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients	95
1.1.4 Discussion	105
Chapitre 2. Le besoin d'une individualisation posologique :.....	109
2.1 Suivi thérapeutique pharmacologique	109
2.2 Apports de la pharmacocinétique de population.....	110
2.2.1 Principe et historique.....	110
2.2.2 Validité du modèle et simulations	115

2.3	Apports de la pharmacocinétique de population : focus sur la tobramycine par voie inhalée ...	117
2.3.1	Introduction aux travaux	117
2.3.2	Résumé de l'article	118
2.3.3	Apport personnel sur l'étude.....	119
2.3.4	Lung pharmacokinetics of Tobramycin by intravenous and nebulized dosing in a mechanically ventilated healthy ovine model	123
2.3.5	Discussion	136
2.4	Apports de la pharmacocinétique de population : focus sur la première administration d'amikacine.....	139
2.4.1	Introduction aux travaux	139
2.4.2	Résumé de l'article	139
2.4.3	Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients.....	140
2.4.4	Discussion	154
2.5	Apports de la pharmacocinétique de population : focus sur le céfépime en hémodilution continue :	159
2.5.1	Introduction aux travaux	159
2.5.2	Résumé : Cefepime population pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration	160
2.5.3	Résumé: Optimize cefepime dosing in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration	161
2.5.4	Poster présenté au 16 th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, 16-19 th September 2018, Brisbane, Australia.	163
2.5.5	Simulations	164
2.5.6	Discussion	168
Partie 3 : Discussion générale		171
1.1	Apports principaux de ce travail.....	171
1.2	Limites et perspectives d'ordre méthodologiques relatives à l'étude de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anti-infectieux en réanimation.....	173
1.3	Limites et perspectives d'ordre analytique relatives à l'étude de la pharmacocinétique des anti-infectieux en réanimation.....	175
1.4	Limites et perspectives d'ordre microbiologiques relatives à l'étude de la pharmacodynamie des anti-infectieux en réanimation.	178
1.5	Limites et perspectives d'ordre statistiques relatives à l'étude des anti-infectieux en réanimation.	181
Partie 4 : Conclusions		185
Références bibliographiques.....		187
Annexes		211
1.1	Code R® n°1: Exemple d'un code de modélisation pharmacocinétique pour l'article : Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients	212
1.2	Code Matlab® n°1 : Simulations de doses pour l'article : Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients	214
1.3	Code Matlab® n°2 : Contrôle de l'atteinte des cibles PK/PD pour l'article : Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients	220
1.4	Code Matlab® n°3 : Validation de l'algorithme posologique pour l'article Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients	221
1.5	Données supplémentaires de l'article : Lung Pharmacokinetics of Tobramycin by intravenous and nebulized dosing in a mechanically ventilated healthy ovine model.	233

Table des illustrations

Figure 1: Algorithme clinique d'identification des patients atteints de syndromes septiques.	21
Figure 2 : Résumé des modifications physiopathologiques associées au sepsis	37
Figure 3 : Représentation schématique d'un modèle à deux compartiments et de ses paramètres pharmacocinétiques associés	43
Figure 4: Principales relations PK/PD en antibiothérapie	45
Figure 5 : Modèle de régression logistique entre l'AUC (aire sous la courbe) journalière et le risque de thrombopénie.....	47
Figure 6 : Rôle des facteurs influençant la résistance aux antibiotiques en fonction de leur importance et du niveau de preuve scientifique.....	48
Figure 7 : Variations pondérales journalières après admission en réanimation chez 2 374 patients.....	51
Figure 8 : Évolution de la concentration en albumine et la fraction plasmatique libre de flucloxacilline chez 10 patients atteints de sepsis.....	53
Figure 9 : Évolution des ratios des concentrations sous-cutanées/plasmatiques après une administration de cefpirome	54
Figure 10 : Mortalité hospitalière et en soins intensifs en fonction de la présence ou non de sepsis et d'une insuffisance rénale aiguë (IRA).....	60
Figure 11 : Représentation de la fraction libre en ceftriaxone en fonction de sa concentration plasmatique totale chez des patients avec une fonction rénale normale ou altérée.	60
Figure 12 : Résumé schématique de la pharmacocinétique de population	114
Figure 13: Représentation schématique du modèle pharmacocinétique de tobramycine	120
Figure 14: Observations et prédiction des concentrations en tobramycine chez 10 moutons	121
Figure 15 : Probability of achieving 60% or 100% $fT > MIC$ for various MICs for various doses and infusion durations in a patient population with a median BMI of 30kg.m ⁻²	167

Figure 16: Probability of achieving 100%fT > MIC and potentially toxic concentration (Cmin > 35mg/L) for various doses and infusion durations in patient population with a median BMI of 30kg.m ²	167
Figure 17: Arbre de classification comprenant toutes les covariables analysées tel que présenté dans l'article	211
Figure 18: Arbre de régression comprenant toutes les covariables analysées	211
Figure 19: Arbre de classification n'utilisant pas les déclinaisons de corpulence	212
Figure 20 Evolution of optimal amikacin dose targeting AUC0-24h/MIC ≥ 75 according to different values of MICs (8, 4 and 2 mg/L), body surface area and creatinine clearance estimated by Cockcroft & Gault formula.	232

Table des tableaux

Tableau 1: Calcul du score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ^a	20
Tableau 2 : Aperçu et résumé des paramètres pharmacocinétique estimés en cas d'épuration extra rénale continue.	58
Tableau 3: Atteinte des cibles PK/PD chez les patients en réanimation.....	91
Tableau 4 : Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques estimés par le présent modèle.....	122
Tableau 5 : Probability of target attainment of various once-daily dosing regimens for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m ⁻² for P.aeruginosa MIC cumulative distribution (CFR)	165
Tableau 6: Probability of target attainment of various twice-daily dosing regimens for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m ⁻² for a P.aeruginosa MIC cumulative distribution (CFR)	165
Tableau 7: Probability of target attainment of various three-daily dosing regimens for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m ⁻² for a P.aeruginosa MIC cumulative distribution (CFR).....	166
Tableau 8: Probabilities of target attainment and toxic concentration risk of different loading doses according to the most appropriate continuous dosing regimen for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m ⁻² for a P.aeruginosa MIC cumulative distribution (CFR)	166
Tableau 9 : Dose initiale optimale recommandée d'amikacine basée sur la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et la surface corporelle individuelle et taux d'atteinte des cibles d'efficacité et de toxicité pour une CMI cible de 8 mg/L	226
Tableau 10 : Dose initiale optimale recommandée d'amikacine basée sur la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et la surface corporelle individuelle et taux d'atteinte des cibles d'efficacité et de toxicité pour une CMI cible de 4 mg/L	228
Tableau 11 : Dose initiale optimale recommandée d'amikacine basée sur la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et la surface corporelle individuelle et taux d'atteinte des cibles d'efficacité et de toxicité pour une CMI cible de 2 mg/L	230

Partie 1 : Introduction

Chapitre 1. Les syndromes septiques

1.1 Définitions

Du grec ancien σήψις signifiant putréfaction, le sepsis est la généralisation d'une infection se développant au dépend d'un organisme vivant, l'infection pouvant avoir comme point d'entrée n'importe quel organe (infection digestive, pulmonaire, urinaire, cutanée...). Le terme « septicémie » (littéralement : infection du sang) que nous devons au médecin français Adolphe Piorry est plus réducteur, ne prenant pas en compte la notion d'une infection initiale (1).

Les syndromes septiques les plus graves correspondent à une réponse dérégulée de l'hôte vis-à-vis d'un agent infectieux. Via des mécanismes complexes, cette réponse inappropriée va altérer la perfusion et la perméabilité capillaire et ainsi modifier volume de distribution et clairance des molécules administrées au patient d'une part et au développement de défaillance d'organe d'autre part. Pour pouvoir étudier cette entité pathologique et par besoin d'uniformité, le sepsis a dû être défini et classifié en fonction de sa gravité. Depuis les définitions historiques de 1992 (2), d'autres (3) ont par la suite été proposées dont celles récemment publiées « SEPSIS-3 » en Février 2016 (4).

Ces nouvelles définitions utilisent l'évaluation des défaillances d'organe basé sur l'utilisation du score SOFA (Sequential/Sepsis related Organ Failure Assessment) (5) qui stratifie la gravité d'un patient en se focalisant sur six systèmes physiologiques différents : respiratoire, hémodynamique, hémostatique hépatique, neurologique et rénal et est présenté dans le tableau 1. Un score SOFA supérieur à 2 définit donc une défaillance organique sévère, tandis que la présence associée un contexte infectieux (suspecté ou avéré) définit le sepsis. Ce score permet donc de détecter avec une bonne spécificité les patients atteints de sepsis dès qu'y est associé un contexte infectieux.

En situation d'urgence ou en dehors d'un contexte réanimatoire, l'indisponibilité de la biologie orientera le clinicien vers l'utilisation d'un score simplifié, le Quick-SOFA (qSOFA) qui tient compte uniquement de paramètres cliniques, la présence de 2 de des 3 signes cités plus bas orientera le patient vers un diagnostic de syndrome septique.

- Fréquence respiratoire ≥ 22 /min
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
- Conscience altérée (appréciée par un score de Glasgow ≤ 13)

Le terme de choc septique est utilisé pour définir les cas les plus graves : lorsque l'hypotension reste ≤ 65 mmHg malgré un remplissage vasculaire correctement mené nécessitant alors l'utilisation de molécules vaso-actives ou lorsqu'il existe une hyperlactatémie ≥ 2 mmol/L reflétant la mise en marche d'un métabolisme anaérobie induit par l'hypoxie. L'algorithme permettant d'identifier les patients présentant un syndrome septique est schématisé dans la figure 1.

L'objectif de ces scores est de dépister les patients les plus graves et d'accélérer leur prise en charge.

Tableau 1: Calcul du score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)^a

Système	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratoire					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7)	< 100 (13.3)
				+ support respiratoire	+ support respiratoire
Hémostase					
Plaquettes, T/L	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hépatique					
Bilirubine, mg/dL (μ mol/L)	< 1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12.0 (204)
Cardio-vasculaire					
	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine $< 5^b$ Ou Dobutamine ^c	Dopamine 5.1-15 ^b Ou (Nor)adrénaline $\leq 0.1^b$	Dopamine $> 15^b$ Ou (Nor)adrénaline $> 0.1^b$
Neurologique					
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal					
Créatininémie, mg/dL (μ mol/L)	< 1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5.0 (440)
Diurèse, mL/j	/	/	/	< 500	< 200

Abréviations : PaO₂/FiO₂ : rapport de la pression partielle en dioxygène et de la fraction d'oxygène inspirée ; PAM : Pression artérielle moyenne ;

^a Adapté de Vincent et al. (5); ^b μ g/kg/min pendant plus d'1h ; ^c qu'importe la dose

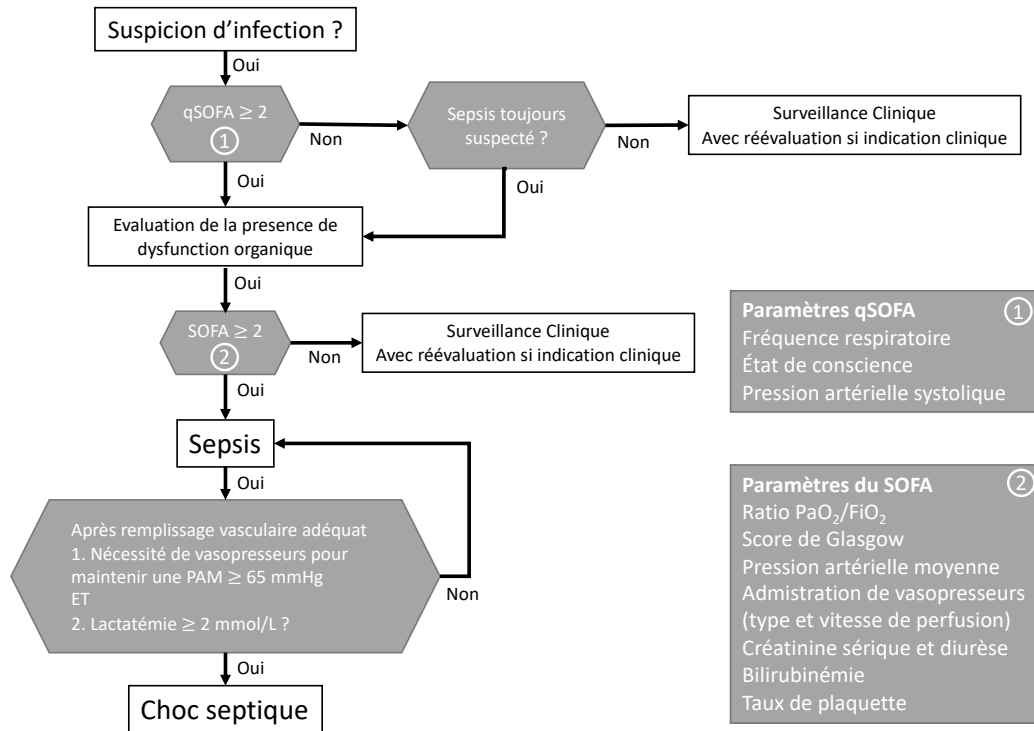


Figure 1: Algorithme clinique d'identification des patients atteints de syndromes septiques

Légende : PaO₂/FiO₂ : rapport de la pression partielle en dioxygène et de la fraction d'oxygène inspirée ; PAM : Pression artérielle moyenne

Adapté de Singer et al. (4)

1.2 Épidémiologie

D'après les données compilées par la Global Sepsis Alliance, aux États-Unis, l'incidence annuelle associée aux syndromes septiques dans la population générale est de 377 cas pour 100 000 habitants et a presque doublé entre 2000 et 2008 (6). Elle surpasse actuellement les pathologies connues pour causer une mortalité importante telle que les accidents vasculaires cérébraux (7), infarctus du myocarde (8) ou les cancers (9) qui possèdent une incidence respective de 223, 208 et de 331.8 pour 100 000 habitants. Toutes les tranches d'âge et tous les milieux sociaux sont concernés mais ce sont les patients âgés de plus de 65 ans qui sont le plus touchés avec un taux d'hospitalisation 10 fois plus important que le reste de la population. Le vieillissement général de la population est principalement l'explication d'une incidence croissante du sepsis, exposant de plus en plus les patients à des pathologies chroniques, actes chirurgicaux invasifs, états d'immunodépression.

Le taux de mortalité hospitalière associé est de 13% pour les patients hospitalisés de moins de 65 ans contre 20% pour les patients âgés de plus de 65 ans comparé à un taux de mortalité moyen de 3% pour les autres hospitalisations (6). Mais il tend à diminuer au fur et à mesure des progrès thérapeutiques mis en place passant par exemple de 37 à 31% en deux ans après application des recommandations de pratiques (10).

Concernant spécifiquement la population réanimatoire, la récente étude ICON (Intensive Care Over Nations audit) apporte des données plus actualisées utilisant les définitions actuelles sur l'épidémiologie du sepsis dans 730 services de soins critiques (11). Elle souligne notamment une importante hétérogénéité à travers le monde, la proportion de patients atteints de syndromes septiques en Mai 2016 était alors de 29.5% [min :13.6% ; max :39.3%]. La mortalité en réanimation était de 25.8% [min : 11.9% ; max : 39.5%] et de 35.3% [min : 19.3% max : 47.2%] tous services hospitaliers confondus.

En France, la même tendance est observée avec en l'espace de 10 ans, une augmentation de près de 75% des hospitalisations pour sepsis sévère en réanimation. La mortalité quant à elle diminue également passant de 53 à 35% (12,13).

En plus d'être associé à une mortalité hospitalière importante, le sepsis peut être lourd de conséquences pour les patients survivants. Il a été montré que les patients hospitalisés pour sepsis sévère étaient davantage sujets à une aggravation/apparition de troubles cognitifs ou de handicaps physiques que d'autres types d'hospitalisation. Cette importante morbidité

induisant de ce fait un coût pour la société plus important que la plupart des hospitalisations (14). En effet, les hospitalisations pour syndromes septiques sont associées à la nécessité d'une prise en charge en service de réanimation et à des séjours prolongés de 75% par rapport aux autres pathologies (6) et sont responsables des plus grandes dépenses de santé aux États-Unis, toutes pathologies confondues. Il a été estimé que le coût de la prise en charge d'un patient atteint de syndrome septique était en moyenne de 18 400 \$ pour un total de 14.6 milliards de dollars pour l'année 2008 (15). Ce chiffre est en constante augmentation : de 11.9% par an (deuxième plus forte augmentation derrière la prise en charge des insuffisances rénales aiguës entre 1997 et 2008). La récente étude de Rhee et al. concorde avec ces résultats : la mortalité hospitalière certes diminue mais sans diminution du taux de mortalité global. Cette dernière valeur étant liée au taux d'institutionnalisation, les résultats évoquent même une tendance à l'aggravation de l'état de santé des patients survivants (16). Nous pouvons mettre ces conclusions en relation avec une mortalité parfois retardée chez les patients présentant ou ayant présenté un syndrome septique. Comme le suggère l'étude d'Otto et al., qui a mesuré la mortalité à 5 mois après un épisode de sepsis. Ils ont mis en évidence 3 pics de mortalité distincts à 2, 7 et 17 jours après le diagnostic de sepsis (17).

En résumé, les syndromes septiques sont un problème majeur de santé publique. Leur incidence augmente de plus en plus du fait d'une population vieillissante mais grâce aux progrès thérapeutiques effectués depuis ces dernières années, la mortalité directement en lien avec le sepsis a pu être diminuée. Néanmoins, les patients survivants subissent lourdement les conséquences de cette pathologie dans le temps.

1.3 Physiopathologie du sepsis et implications en thérapeutique

Comme présenté initialement, les syndromes septiques sont des défaillances organiques sévères causées par une dysrégulation de la réponse de l'hôte vis-à-vis d'une infection. A l'inverse de ce qui a pu être avancé historiquement, la majorité des signes cliniques rencontrés au cours du sepsis ne sont pas directement liés à l'action de l'agent infectieux en tant que tel, mais sont en fait liés à un emballement du système immunitaire contre l'agent infectieux, aussi bien sur le plan de la réponse anti-infectieuse que de son auto-régulation.

1.3.1 Agents infectieux en cause : microbiologie du sepsis

Bien que non identifiés systématiquement (environ 50% des prélèvements microbiologiques revenant positifs), les syndromes septiques peuvent être causés par tous types de microorganismes qu'ils soient communautaires ou nosocomiaux dès lors qu'ils induisent une réponse immune aiguë. L'étude EPIC II (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care II) fournit un très grand nombre d'informations sur les micro-organismes incriminés dans le sepsis en réanimation (18).

Les bactéries sont de loin les micro-organismes les plus souvent retrouvées. Près de 62% des prélèvements positifs contiennent des bactéries à Gram négatif dont *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* et *Escherichia coli*. Les bactéries à Gram positif, retrouvées dans 47% des isolats, sont principalement *Staphylococcus aureus* et autres Staphylocoques coagulase négative ainsi que les genres *Enterococcus spp.* et *Streptococcus spp.* Les autres types de bactéries (dont certaines de culture difficile) comprenant les bactéries anaérobies sont plus rarement retrouvées et concernent 6% des isolats. Les champignons représentent quant à eux 19% des prélèvements positifs avec notamment représentés par le genre *Candida spp.* D'autres types d'agents pathogènes comme les parasites sont retrouvés de façon plus anecdotique avec 6% des isolats.

Concernant la localisation de ces germes, les prélèvements positifs sont le plus souvent retrouvés au niveau pulmonaire (63.5%) puis viennent ensuite les localisations abdominales, sanguines, rénales/urinaires avec respectivement 20, 15 et 14% des prélèvements positifs.

Ces différents types d'agents infectieux proliférant dans l'organisme vont ensuite libérer lors de leur lyse des endotoxines permettant l'activation de la réponse immunitaire. C'est le cas notamment de leurs acides nucléiques respectifs (ARN ou ADN), des

lipopolysaccharides (LPS), constituants de la membrane des bactéries Gram négatif ou des acides lipoteichoïques (LTA) constituants de la membrane des bactéries à Gram positif.

Dans l'ère de la thérapie ciblée par anticorps monoclonal, des anticorps à visée bactérienne ont été développés, visant soit les toxines, soit les molécules de surface bactériennes, mais aucun n'a pour le moment dépassé le stade des essais cliniques (19).

1.3.2 *Dys-régulation de la réponse immunitaire*

En réponse à un *stimuli* infectieux, notre système immunitaire est capable de développer une réponse dite « innée » en reconnaissant des motifs moléculaires commun à un grand nombre d'agents infectieux. Ainsi, cette réponse permet à la fois d'activer un grand nombre de cellules immunitaires (macrophages, polynucléaires) et la libération de médiateurs moléculaires (cytokines, prostanoïdes, monoxyde d'azote).

Les cytokines ont différents rôles dont la principale finalité est la mise en place d'un processus inflammatoire comme pour les interleukines 1, 6, 12 et 18 (IL-1, IL-6, IL-12 et IL-18) ou le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) (20). Elles permettent ainsi la production des cellules immunitaires ; leur recrutement au niveau du site infectieux ; l'activation et le développement des systèmes de la coagulation (limitant physiologiquement la propagation sanguine des micro-organismes), de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (activation des lymphocytes et production d'anticorps).

De façon parallèle, certaines cytokines possèdent à l'inverse, un rôle anti-inflammatoire permettant de réguler (en principe) ce phénomène comme l'interleukine 10 (IL-10) (20).

Ainsi, une réponse, même locale à une importante charge antigénique va pouvoir se propager au niveau systémique et causer une altération globale de la physiologie vasculaire. Ces dysfonctions secondaires, détaillées ci-dessous, vont participer à l'altération du métabolisme tissulaire responsable des défaillances multi-organiques survenant au cours des syndromes septiques.

A noter toutefois que ce processus n'est pas constant, la virulence et l'immunogénicité de l'agent infectieux ainsi que les capacités de l'hôte à produire une réponse immunitaire vont moduler l'intensité globale de cette réaction inflammatoire et donc influencer sur la cascade physiopathologique menant au sepsis. Des facteurs individuels comme la présence de déficits

immunitaires acquis (neutropénie, SIDA, traitements immuno-suppresseurs...) vont également entrer en jeu pour moduler leur capacité à développer un syndrome septique.

Des essais ont été menés étudiant l'impact clinique de l'utilisation des thérapies anti-TNF- α . Un gain significatif sur la mortalité a été mis en évidence (21) mais leur usage n'est pour l'instant pas recommandé en pratique.

1.3.3 Dys-régulation de l'hémostase et CIVD

Les interleukines pro-inflammatoires produites lors de la survenue du sepsis vont à la fois induire une augmentation de l'expression du facteur tissulaire, protéine clé dans l'initiation de la cascade de la coagulation pour aboutir à la formation d'un thrombus composé de plaquettes et de fibrine (22,23). Mais elles vont également diminuer l'action des inhibiteurs de la coagulation tels que la protéine C en inhibant son activateur : la thrombomoduline (23).

De cette manière, l'emballement de ces composantes peut parfois aboutir à un phénomène de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) causant à la fois des défaillances viscérales par ischémie due à des thrombus dans la microcirculation et des phénomènes hémorragiques dus à la fibrinolyse (24).

L'activation de la coagulation va également induire la protéolyse des protease activated receptors (PARs), protéines transmembranaires présentes sur les cellules endothéliales vasculaires. D'habitude cytoprotecteurs, ils vont entraîner une lyse des cellules endothéliales et une hyperperméabilité vasculaire (22,25).

Ainsi l'activation de l'hémostase dans un contexte septique aura trois actions délétères principales : la formation de thrombus dans la microcirculation causant une hypoperfusion tissulaire, la rupture de la barrière vasculaire et l'amplification de l'inflammation via les protéines PARs.

Pour ces raisons, il y a quelques années, des essais cliniques ont été menés sur l'utilisation de la protéine C activée en tant qu'anti-inflammatoire mais n'ont malheureusement pas eu l'effet escompté en terme de survie du fait d'un trop grand risque hémorragique (26).

1.3.4 État de choc distributif et phase hyperdynamique

L'hypotension reste le signe clinique central dans le diagnostic des syndromes septiques et permet d'introduire la notion des états de chocs circulatoires. Dans le cadre du sepsis, le choc est ici défini comme d'origine distributive par une altération de la microvascularisation. Néanmoins, il peut parfois comporter les trois autres composantes (c.à.d : cardiogénique, hypovolémique ou obstructif) en fonction du patient et de sa sévérité (27). Comme introduit précédemment, cet état d'hypotension sévère est lié à différents mécanismes comme l'activation système nerveux sympathique, la libération de monoxyde d'azote, de prostanoïdes mais également en une faillite des systèmes de régulation. L'hypotension engendrée, associée à une hypovolémie induite par une perméabilité vasculaire accrue va par la suite entraîner une hypoxémie et donc un état de défaillance multi-viscérale par hypoxie tissulaire.

1.3.4.1 Vasodilatateurs impliqués

En cas de sepsis, la production du monoxyde d'azote (NO) est induite par les cytokines pro-inflammatoires et les LPS bactériens. Cette molécule va activer la guanylate cyclase conduisant en une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires (28). L'aspect délétère de cette voie d'activation est son antagonisme avec l'action des molécules vasoconstrictrices telles que les catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine) ou l'angiotensine II libérées en réponse à cette hypotension. Ceci explique notamment la résistance des cellules musculaires lisses à l'action des vasopresseurs utilisés en thérapeutique du fait d'une hyperstimulation par le NO.

Les dérivés de l'acide arachidonique (ou éicosanoïdes) sont des médiateurs lipidiques possédant un rôle central dans le développement et la régulation de l'inflammation. Les nombreux dérivés qui composent cette famille sont pour certains encore mal étudiés mais la compréhension de ce système reste néanmoins prometteuse dans les mécanismes de régulation et résolution de l'inflammation (29,30). Les cytokines pro-inflammatoires vont altérer le bon fonctionnement de ce système métabolique pour notamment induire la production de la prostacycline I2 (PGI2) par la cyclo-oxygénase 2 qui est un vasodilatateur puissant (31). De nombreuses perspectives thérapeutiques comme l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'inverse l'utilisation de la prostacycline elle-même en

tant que cytoprotecteur et anti-ischémique sont proposées. Néanmoins, les données cliniques et expérimentales n'ont pas actuellement fait l'unanimité (29,32).

1.3.4.2 Systèmes régulateurs

En réponse, notre organisme va tenter de réguler cette vasodilatation excessive en libérant des substances vasoconstrictrices :

La vasopressine ou ADH, hormone anti-diurétique est synthétisée au niveau hypophysaire et possède une action vasoconstrictrice et anti-diurétique. Néanmoins, il a été montré que lors de la phase précoce d'un choc circulatoire, les réserves de vasopressine sont massivement libérées suite à la stimulation des barorécepteurs et s'épuisent trop rapidement pour permettre un effet à long terme (28). Le maintien de concentrations physiologiques a pu montrer des effets bénéfiques chez des patients en choc septique réfractaires à la noradrénaline (33).

Les amines vasopressives comme la noradrénaline et l'adrénaline vont être également libérées via notre système nerveux sympathique pour la noradrénaline et par les médullosurrénales pour l'adrénaline. Ces molécules vasodilatatrices vont permettre une activation des fibres musculaires lisses vasculaires par phosphorylation des chaînes de myosine. Malheureusement, le NO possède l'effet inverse (déphosphorylation de la myosine) ce qui explique notamment un effet moins important de la noradrénaline lors de son utilisation en thérapeutique dans le sepsis par rapport à d'autres pathologies.

Néanmoins, les amines vasopressives, en particulier l'adrénaline, possèdent des effets cardiaques en augmentant la fréquence et la force de contraction cardiaque (effets inotrope et chronotrope positifs). L'action du cœur va ainsi induire un état hyperdynamique à la circulation sanguine ce qui va augmenter les flux sanguins tissulaires. De plus, l'administration de grandes quantités de solutions de remplissage va potentialiser ce phénomène. En augmentant le flux sanguin rénal, on peut parfois observer une augmentation importante de la fonction rénale. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) va ainsi pouvoir atteindre chez ces patients des valeurs supérieures à 120 mL/min et ainsi modifier la clairance plasmatique des médicaments à élimination rénale et certains antibiotiques en particulier (34,35).

1.3.5 *Dysfonction endothéliale et syndrome de fuite capillaire*

Associée à cette modification du tonus vasculaire, la cellule endothéliale va également connaître de profonds changements dans son fonctionnement. D'une part, l'ischémie provoquée par les microthrombi va entraîner la lyse de ces cellules dévoilant davantage le facteur tissulaire qui est un activateur de la coagulation rendant perméable le lit vasculaire.

De plus, les cellules endothéliales expriment également des TLR et vont également induire la libération de cytokines/chimiokines et le recrutement des cellules immunitaires. Cette expression étant plus importante au niveau de la microvascularisation (36), les cellules immunitaires telles que les polynucléaires neutrophiles vont pouvoir adhérer puis passer par voie trans ou para-cellulaire. Ce trafic cellulaire va pouvoir également contribuer à l'augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales.

Enfin, les protéases issues de la coagulation comme la thrombine vont également participer à cette dysfonction par stimulation des récepteurs PARs. Leur activation va entraîner une déstabilisation de l'actine (protéines du cytosquelette) responsable d'effet cytotoxique et d'une déformabilité de la cellule. La thrombine peut également posséder une action permettant l'internalisation des cadhérines (molécules d'adhésion cellulaire) renforçant ainsi la perméabilité des cellules endothéliales (37).

Ces mécanismes augmentent la perméabilité vasculaire et entraînent ce qui est défini comme un syndrome de fuite capillaire créant des œdèmes tissulaires et majorant l'hypovolémie. Cette fuite liquidienne est également d'un intérêt majeur dans la modification du volume de distribution des médicaments hydrosolubles comme les aminosides. De plus, la force de convection de cette fuite liquidienne qui entraîne dans son sillage des protéines comme l'albumine induit une diminution de la pression oncotique intra-vasculaire contribuant à l'hypovolémie. L'albumine possède également d'autres rôles comme la fixation et le transport de nombreux médicaments, il est évident qu'une modification de sa concentration plasmatique soit d'un intérêt majeur en pharmacocinétique (38).

Cible du mécanisme de fuite capillaire ainsi que de l'activation du système immunitaire dans son ensemble, l'éritoran, antagoniste TLR-4, n'a malheureusement pas montré d'effet bénéfique comparé au groupe témoin en cas de sepsis sévère (39).

1.3.6 Hypoxie tissulaire et défaillances d'organes

Au sein de la microcirculation, l'hypotension associée aux microthrombi représentent une cause majeure de la défaillance organique. La diminution de l'apport en dioxygène (O_2) va ainsi diminuer la production d'adénosine triphosphate (ATP), carburant biochimique nécessaire au bon fonctionnement des cellules. Les cellules fonctionnant alors en anaérobie vont mettre en place une voie biochimique de secours n'utilisant pas d' O_2 : la glycolyse anaérobie aboutissant en la production d'ATP et d'acide lactique. Cet acide, témoin d'un métabolisme anaérobie sera notamment utilisé pour le diagnostic du choc septique d'après les dernières définitions du sepsis (4). Néanmoins, il a été montré que la pression partielle en O_2 n'était pas particulièrement diminuée dans la microcirculation en cas de sepsis, suggérant d'autres mécanismes associés (40).

Les hypothèses les plus probables sont celles d'une augmentation du stress oxydatif : augmentation de la concentration cellulaire de radicaux libres (dérivés de l'oxygène), espèces hautement réactives créant des dommages irréversibles à l'ADN et induisant ensuite la mort programmée de la cellule : l'apoptose (41). L'hypothèse de la dysfonction mitochondriale médiée par une surcharge de NO propose que le NO réagisse avec les espèces réactives de l'oxygène pour créer l'anion péroxynitrite. Ce composé étant par la suite capable d'inhiber la chaîne respiratoire mitochondriale tout en sachant que cette voie métabolique utilise l' O_2 pour synthétiser plus de 90% des molécules d'ATP dans la cellule (42).

Pour ces raisons, de nombreux essais cliniques ont été réalisés sur l'utilisation d'antioxydants tels que la vitamine C ou E, la N-acétylcystéine, d'accès extrêmement facile, peu coûteux et très bien toléré. Ils ont montré des résultats encourageant sur la mortalité des patients en sepsis (43).

1.3.7 Immunosuppression et récurrences infectieuses

Parallèlement au processus inflammatoire, les cytokines anti-inflammatoires agissent également pour n'exprimer leurs effets qu'une fois « l'orage inflammatoire » passé. Elles vont ainsi induire le développement des lymphocytes T régulateurs, l'apoptose des cellules immunitaires à profil pro-inflammatoire et l'inhibition de l'expression des protéines pro-inflammatoires (TLR, Interleukines, ...). Ce phénomène a notamment été mis en évidence dans une série d'autopsies de patients décédés de défaillance multiviscérale secondaire à un sepsis

(44). Les résultats montrent un taux effondré de cytokines, une déplétion en lymphocytes et macrophages par rapport aux patients contrôles. Leur phénotype membranaire est également modifié avec augmentation des molécules inhibitrices de la réponse immune comme par exemple les PDL1 (programmed cell death ligands) induisant l'apoptose des lymphocytes. A l'inverse, les protéines activatrices sont réprimées.

Ces mécanismes pourraient notamment expliquer l'augmentation des infections opportunistes qui sont retrouvées plus fréquemment dans les phases tardives du sepsis (*Pseudomonas*, *Candida*) et responsables d'un nouveau pic de mortalité chez les patients atteints de sepsis (17). De plus, la récurrence des virus opportunistes comme le cytomégalovirus semble suivre la même cinétique (45).

Une revue résume et détaille ce processus immunosuppresseur dans l'histoire naturelle du sepsis et met également en évidence la présence d'un « fond » inflammatoire associé à l'immunodépression (46). Cet état peut même être comparé avec d'autres maladies présentant une activation chronique du système inflammatoire tels que les cancers ou les maladies auto-immunes soulevant d'autres pistes thérapeutiques telles que l'utilisation d'anti-PD1 ou anti-PDL1 qui ont récemment révolutionnés la thérapeutique des cancers. Un anticorps anti-PDL1 a été évalué dans un essai de phase 1b sans montrer un franc bénéfice en terme d'efficacité (47,48).

1.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique découle évidemment des mécanismes physiopathologiques mis en cause et exposés précédemment. Dans ce paragraphe, nous allons simplement exposer les dernières recommandations de 2016 sur la prise en charge des syndromes septiques (49). Si les hypothèses physiopathologiques ont permis de mieux comprendre les états septiques les plus graves, la doctrine de prise en charge actuelle reste pragmatique et vise le contrôle rapide de la source infectieuse et la compensation des défaillances d'organe. En effet aucun traitement spécifiquement associé à l'exploration des hypothèses présentées n'a prouvé son efficacité.

1.4.1 *Prise en charge initiale*

Le sepsis associé à des défaillances d'organe est une urgence vitale, il faut donc reconnaître rapidement les patients susceptibles de présenter un syndrome septique dès leur prise en charge par les services d'urgences ou dès leur arrivée en milieu hospitalier. Ainsi, il est recommandé aux structures de santé de mettre en place des programmes de screening pour les patients à risque à l'aide des score qSOFA puis SOFA lorsque l'équipement médical le permet (4,5).

Une fois ces patients reconnus, l'hypotension doit être traitée le plus rapidement possible par l'administration de solutions de cristalloïdes à raison de 30mL/kg sur 3h par voie intra-veineuse dans le but de maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg et de limiter l'hyperlactatémie résultante d'une potentielle hypoxie tissulaire. Les ré-administrations suivantes seront guidées par la mesure dynamique des paramètres relatifs à l'oxygénation des patients (rythme cardiaque, rythme respiratoire, pression artérielle, saturation en oxygène).

Il est recommandé d'effectuer des prélèvements microbiologiques dirigés par la clinique du patient dont des paires d'hémocultures (incubation du sang pour détection d'une croissance bactérienne et mise en culture), avant la mise en place d'une antibiothérapie, afin que les résultats ne soient pas faussés par l'administration d'une antibiothérapie.

1.4.2 Antibiothérapie

Une fois ces étapes effectuées, il est recommandé d'initier une antibiothérapie efficace le plus rapidement possible (en moins d'une heure après identification du sepsis). Cette antibiothérapie à spectre large pourra éventuellement être combinée à d'autres antimicrobiens (antifongiques et/ou antiviraux) en fonction du contexte. En effet, des études ont montré l'impact négatif sur la mortalité ou la survenue de complications liées au sepsis quand le délai entre l'identification et l'initiation d'une antibiothérapie augmentait. D'après l'étude de Kumar et al., lorsque l'antibiothérapie était administrée dans l'heure, la survie des patients était de près de 80% et diminuait d'environ 7.6% à chaque heure de retard (50). De plus, une antibiothérapie inappropriée a montré une augmentation de la mortalité chez des patients en choc septique d'un facteur 5 (51).

Néanmoins, lorsque le germe n'est pas encore caractérisé (espèce et phénotype de résistance), différents facteurs peuvent être pris en compte pour orienter le choix du clinicien :

- L'examen clinique à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse (un site infectieux identifié peut suggérer certains germes et certains antibiotiques).
- La présence de colonisations (suspicion d'un germe en particulier).
- La présence d'une immunodépression (suspicion de germes opportunistes et élargissement du spectre antibactérien).
- La provenance du patient (suspicion de germes nosocomiaux multi-résistants ou de pathologies tropicales).
- La présence de comorbidités ou d'antécédents allergiques (ex : allergie aux bêta-lactamines, insuffisance rénale limitant l'utilisation de certains antibiotiques).
- La présence de matériel (ex : sonde urinaire à demeure, cathéters d'hémodialyse).

En général, une bi-antibiothérapie est souvent requise pour couvrir au maximum les germes suspectés. Des études ont par ailleurs montré un gain de survie significatif lorsque des bêta-lactamines étaient utilisées en combinaison avec des aminosides, des macrolides ou des fluoroquinolones (52).

1.4.3 Contrôle hémodynamique

Une fois l'antibiothérapie choisie et administrée, le maintien d'une tension artérielle acceptable est une des priorités pour limiter une quelconque défaillance organique. Associé à l'administration des cristalloïdes, d'autres traitements peuvent être proposés comme des colloïdes ou des molécules vaso-actives.

Même si les cristalloïdes restent le traitement de référence, l'utilisation d'albumine peut représenter une alternative pour les patients peu répondeurs aux cristalloïdes. Ce colloïde, en plus d'attirer l'eau dans le secteur vasculaire possède d'autres propriétés citées plus haut. C'est maintenant le seul colloïde recommandé puisque l'hydroxy-ethyl-amidon autrefois utilisé a montré un impact négatif sur la mortalité en plus de prédisposer les patients à l'utilisation de techniques d'épuration extra-rénale (53). Il en est de même concernant les gélatines exposant les patients à un risque plus important de chocs anaphylactiques en plus d'être plus onéreux que l'albumine ou les cristalloïdes (54).

En cas de non-réponse aux cristalloïdes ou aux colloïdes, des molécules vasoactives peuvent être utilisées. Dans les grandes lignes, c'est la noradrénaline qui est le traitement de première intention, la dopamine étant à risque d'arythmies de par son profil cardiotrope et est uniquement réservée à une catégorie de patients limitée (présence de bradycardie, faible risque de tachyarythmie). Décrite comme néphroprotectrice à faible dose, des études cliniques n'ont pas réussi à montrer un quelconque avantage de la dopamine en monothérapie (55,56). De plus, l'adrénaline n'est pas recommandée car n'a pas montré d'avantage par rapport à la noradrénaline et semble délétère sur la normalisation de la lactatémie de par son action bêta-2 stimulante. La vasopressine possède également un intérêt en cas de non-réponse à la noradrénaline ou lorsque des doses importantes sont nécessaires.

En cas d'atteinte myocardique, c'est la dobutamine qui est le traitement de première intention de par son activité bêta-1 mimétique pure, la comparaison entre noradrénaline/dobutamine et adrénaline seule n'ayant pas montré de différence en termes de mortalité. Concernant les drogues inotropes, d'autres alternatives existent comme la midodrine (inhibiteur de phosphodiesterase, aussi alpha-1 stimulant vasoconstricteur), le levosimendan (calcium sensibilisateur) mais elles doivent encore faire leurs preuves pour une utilisation routinière.

Si toutes ces mesures ne parviennent pas à stabiliser l'hémodynamique des patients, 200 mg d'hydrocortisone par jour peuvent être utilisés pour ses propriétés immunosuppressives (57).

1.4.4 Traitements adjuvants

En dehors de cette instabilité hémodynamique, d'autres complications peuvent survenir. C'est pour cela qu'il est recommandé d'instaurer une prophylaxie anti-thrombotique par héparine, une prophylaxie de l'ulcère gastroduodénal de stress par inhibiteur de pompe à proton ou anti-histaminique H2 chez les patients à risque et un contrôle glycémique intensif avec traitement par insuline (58). Ces traitements adjuvants ont permis une réduction de la mortalité dans les groupes traités même si une incertitude perdure encore concernant la prévention de l'ulcère de stress (59).

En cas d'anémie (< 70 g/L) ou thrombopénie (< 10 à 50 G/L en fonction du risque hémorragique), des produits sanguins labiles peuvent être utilisés.

1.4.5 Supports fonctionnels

Afin de traiter les défaillances organiques ne pouvant pas être contrecarrées par voie pharmacologique, il est souvent nécessaire d'utiliser des supports fonctionnels : des dispositifs aidant ou remplaçant les fonctions vitales des patients atteints. Trois principales catégories de supports fonctionnels existent :

En cas de détresse respiratoire aiguë (diminution du ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg), il est indiqué de mettre en place une ventilation mécanique tout en limitant l'utilisation de sédatifs.

En cas d'insuffisance rénale aiguë, il est nécessaire de mettre en place des techniques d'épuration extra rénale (EER). Cela consiste en un circuit extracorporel qui va pouvoir filtrer le sang afin d'éliminer les déchets de l'organisme normalement éliminés par voie rénale comme l'urée. D'autres indications à ces techniques existent comme les intoxications aiguës par des médicaments ou autres xénobiotiques, les troubles de l'équilibre hydro-électrolytique (œdèmes pulmonaires, hyper-kaliémies sévères) et ont donc un intérêt dans le but de contrôler l'hémodynamique des patients présentant un déséquilibre hydrique. Différentes modalités d'EER existent : EER intermittente ou continue ; EER utilisant la dialyse, la filtration

ou une combinaison des deux. Aucun bénéfice sur la mortalité n'a été identifié lorsque l'on compare l'EER intermittente et continue (60). Le seul avantage à l'EER continue est une meilleure stabilité hémodynamique et elle est donc en général largement utilisée en réanimation. Néanmoins, l'utilisation de ces techniques nécessite un suivi thérapeutique rapproché des antibiotiques possédant une voie d'élimination rénale car les concentrations risquent de varier de façon importante. La clairance plasmatique va également être modifiée par l'introduction de nouveaux débits dans l'hémodynamique des patients traités. De plus, l'augmentation du volume sanguin par l'ajout de ce circuit, l'affinité de certaines molécules pour les tubulures ou les membranes composant les filtres utilisés peuvent également impacter la pharmacocinétique en modifiant notamment le volume de distribution des molécules considérées.

Enfin, certains patients en défaillance cardio-respiratoire peuvent être susceptibles d'être traités par des techniques d'ECMO (Oxygénation par membrane extra-corporelle). Tout comme l'EER, c'est un circuit extra-corporel qui va être en mesure d'oxygéner le sang et ainsi remplacer la fonction cardio-respiratoire. Encore une fois, les mêmes considérations pour l'antibiothérapie sont à considérer, bien que cette technique ne constitue habituellement pas une voie d'élimination des médicaments, contrairement à l'EER.

1.5 Résumé schématique

Pour résumer, la figure 2 (création personnelle) permet de synthétiser les grandes étapes de la physiopathologie du sepsis, les cadres rouges représentant des interventions thérapeutiques susceptibles d'influencer grandement la physiologie du patient. Les cadres grisés sont associés à, nous le verrons plus tard, l'altération de la pharmacocinétique des anti-infectieux dans ce contexte.

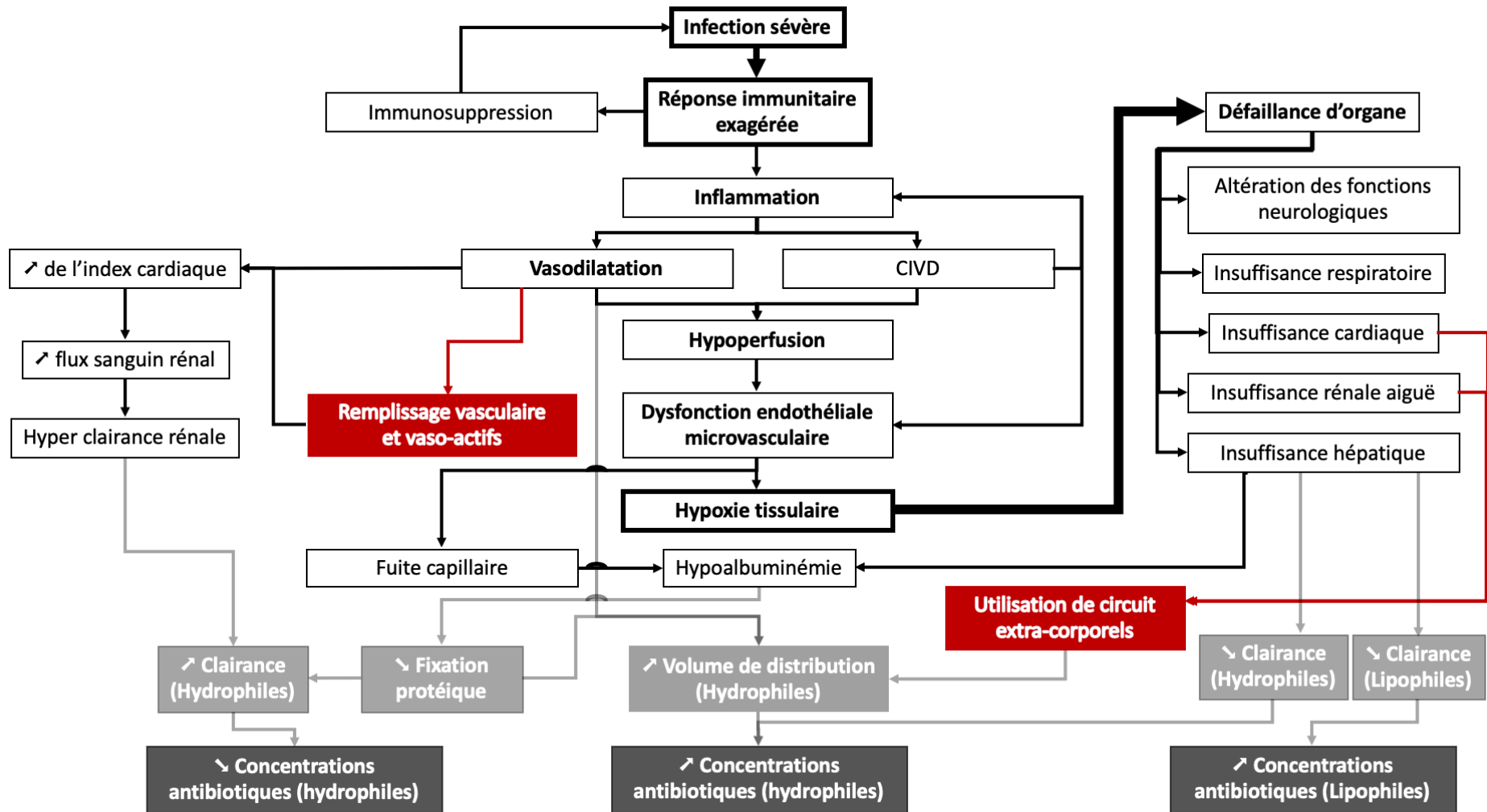


Figure 2 : Résumé des modifications physiopathologiques associées au sepsis

Chapitre 2. Pharmacologie des anti-infectieux en réanimation.

2.1 Propriétés pharmacologiques des anti-infectieux

La pharmacologie est la discipline qui étudie les propriétés des médicaments : mécanismes d'action moléculaire, comportement et action au sein d'un organisme. Dans le cadre des anti-infectieux, l'action sera à l'encontre d'une population de micro-organismes : inhibition de la croissance d'une population bactérienne (bactériostase) ou sa destruction (bactéricidie) alors qu'il évoluera au sein d'un organisme hôte comme l'être humain.

2.1.1 Modes d'action des anti-infectieux

Les anti-infectieux sont le plus souvent issus de composés naturels, provenant d'organismes entrant en compétition un micro-organisme donné au sein de leur environnement naturel. C'est le cas pour les champignons unicellulaires d'où proviennent les pénicillines, aminosides, glycopeptides, rifamycines, polymyxines, polyènes ou échinocandines. Mais d'autres anti-infectieux comme les antifongiques azolés ou fluoroquinolones sont d'origines synthétiques.

Afin de lutter contre les bactéries, différents modes d'action peuvent être proposés. Ils vont généralement altérer soit les structures nécessaires à l'uniformité des micro-organismes comme leur paroi ou leur membrane cellulaire (pénicillines, glycopeptides, polyènes, échinocandines, azolés), soit leurs mécanismes moléculaires comme la synthèse protéiques, ou la réplication de leur matériel génétique (aminosides, fluoroquinolones, macrolides, oxazolidinones, anti-métabolites antifongiques ou antiviraux). Il peut parfois résulter une action synergique in vitro qui peut être utilisée par la suite en pratique clinique comme l'utilisation combinée des aminosides et des bêta-lactamines.

A noter également que les modes d'actions peuvent également différer dans leur cinétique et dans leur modalité d'action sur une culture bactérienne. Ils agissent plus ou moins rapidement, certains antibiotiques sont bactéricides (destruction de la bactérie) ou bactériostatiques (action inhibitrice).

Afin de déterminer la sensibilité globale d'une population bactérienne à un antibiotique donné, c'est le plus souvent la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est utilisée et représente la concentration la plus faible associée à une inhibition de la croissance bactérienne. Celle-ci est déterminée au laboratoire de microbiologie, dans des conditions standardisées (durée d'exposition, température, pH...)

Enfin, l'action des anti-infectieux pourra également varier suivant d'autres considérations. Un anti-infectieux pourra agir différemment suivant la quantité initiale d'agents infectieux en présence : c'est l'effet inoculum. Un antibiotique pourra exercer un effet plus ou moins rémanent sur l'agent infectieux après exposition à l'antibiotique : c'est l'effet post-antibiotique.

2.1.2 Notions de pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude de l'effet de l'organisme sur une molécule. En d'autres termes : comment une molécule est absorbée, distribuée, métabolisée puis éliminée d'un organisme. Sa finalité est de pouvoir prédire les concentrations dans le sang et les organes à chaque instant et de les lier à un effet thérapeutique pour ensuite définir une dose optimisée pour un patient donné ou une population de patients.

2.1.2.1 Paramètres pharmacocinétiques usuels

Basés sur l'analyse graphique d'un profil de concentration, les paramètres pharmacocinétiques peuvent être calculés afin de décrire la pharmacocinétique d'un médicament. Des concentrations notables peuvent directement être mesurées comme la concentration plasmatique maximale en médicament (C_{max}), ou la concentration résiduelle ou minimale en médicament avant une nouvelle administration (C_{res} ou C_{min}).

Afin de mesurer une exposition globale, il est possible de calculer l'aire sous la courbe (ASC ou AUC pour Area Under the Curve en anglais). Ce paramètre est par ailleurs utile pour la détermination de la biodisponibilité d'une molécule. Pour une dose standardisée, le rapport de deux valeurs d'AUC permet de déterminer la biodisponibilité absolue ou relative d'une voie d'administration par rapport à une autre. La valeur de référence étant l'administration IV qui possède une biodisponibilité de 100%.

Pour estimer l'élimination d'une molécule de l'organisme, il suffit d'exprimer les concentrations en échelle logarithmique pour en déterminer une pente terminale de décroissance équivalant à une constante de vitesse d'élimination (K_{el}). Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) symbolisant le temps nécessaire pour observer une diminution des concentrations de moitié en phase terminale peut être calculé par la relation $t_{1/2} = \ln(2)/K_{el}$. Si une absorption est observée (voie extra-vasculaire, notamment la voie orale), il est également possible d'en calculer la constante de vitesse d'absorption.

2.1.2.2 Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination (ADME)

Pour pouvoir traiter une infection comme le sepsis, un anti-infectieux va donc devoir être absorbé pour avoir des effets systémiques. Les modalités de son passage dans la circulation sanguine vont donc dépendre de sa voie d'administration. En cas d'infection peu sévère, un antibiotique va pouvoir être administré par voie orale. Il va falloir alors que cet antibiotique soit absorbé via le tube digestif pour atteindre le système porte puis la circulation générale. Malheureusement, un nombre limité d'antibiotiques permet cette voie d'abord comme les macrolides, fluoroquinolones, certaines pénicillines ou antifongiques azolés. Les raisons à l'origine de l'impossibilité de cette voie pouvant être une destruction à pH gastrique acide, un problème de passage au travers de la muqueuse digestive ou un effet de premier passage hépatique (par métabolisation hépatique) trop important. En cas d'infections plus sévères, il faudra souvent utiliser la voie intraveineuse, administrant directement l'anti-infectieux dans la circulation systémique. Mais d'autres voies alternatives existent : voie intra-thécale (dans le système nerveux central), intra-péritonéale ou par nébulisation dans les poumons par exemple. Les paramètres pharmacocinétiques utilisés pour définir quantitativement ces phénomènes sont la biodisponibilité (absolue ou relative) abordée plus haut. La constante de vitesse d'absorption (k_a) peut être utilisée lorsque la cinétique d'absorption est d'ordre 1 (dépendant d'un gradient de concentration), une cinétique Michaelienne peut être utilisée en cas d'absorption pouvant être saturée.

Ensuite, il faudra que l'anti-infectieux puisse accéder au tissu infecté. C'est le phénomène de distribution qui permet de décrire quelle est l'affinité relative d'un anti-infectieux donnée pour un organe donné, ou plus simplement d'évaluer la capacité du médicament à se distribuer en dehors du sang. Ce phénomène peut être apprécié par le

volume de distribution (Vd) qui symbolise le volume fictif de médicament dans lequel la molécule étudiée se distribue à la même concentration que dans le sang. A titre d'exemple, les molécules possédant un volume total de distribution faible auront tendance à se cantonner au volume plasmatique, par affinité aux protéines plasmatiques ou par simple difficulté de diffusion tissulaire. Certaines classes vont avoir une affinité plus importante pour certains organes comme le cortex rénal pour les aminosides. Certains tissus comme le système nerveux central est assez imperméable, ne laissant souvent pénétrer qu'une infime proportion de molécules administrée par unité de temps. On pourra donc associer une combinaison de différents volumes de distribution pour les associer à des composantes du corps humain : des compartiments, préambule des modèles compartimentaux en pharmacocinétique.

Le corps humain est pourvu d'enzymes capables de modifier la structure chimique des xénobiotiques comme les médicaments. Majoritairement localisés au niveau hépatique, ils entrent notamment en jeu dans leur oxydation et leur conjugaison a des composés hydrophiles pour permettre la solubilisation des molécules les plus lipophiles rendant possible leur élimination urinaire. Certain de ces métabolites peuvent parfois toujours être actifs. Ainsi le processus d'élimination hépatique peut être modélisé comme étant la valeur du flux sanguin hépatique (Q) multiplié par le coefficient d'extraction hépatique (E). Ce coefficient étant lui-même dépendant du taux de fixation aux protéines plasmatiques et de la clairance intrinsèque hépatique qui correspond à la capacité du foie à métaboliser une molécule donnée (ou clairance métabolique). Certains anti-infectieux peuvent également inhiber des enzymes impliqués dans la métabolisation de nombreux médicaments comme les cytochromes P450, en diminuant la clairance intrinsèque hépatique. Ce sont par exemple les antifongiques azolés, les macrolides ou les fluoroquinolones. D'autres comme la rifampicine vont à l'inverse induire leur expression et donc leur clairance intrinsèque créant ainsi d'autres formes d'interactions médicamenteuses chez les patients poly-médiqués.

Ensuite, les molécules sont éliminées progressivement de l'organisme, principalement par excrétion rénale ou biliaire. L'affinité d'un médicament pour l'une ou l'autre de ces voies est variable, les médicaments éliminés préférentiellement par voie rénale étant les glycopeptides et lipopeptides, les aminosides, les polyènes et la majorité des bêta-lactamines. Les macrolides, oxazolidinones, rifamycines, azolés, échinocandines, et de nombreuses fluoroquinolones sont éliminés en majorité par voie biliaire puis dans les fèces.

Toutes ces étapes peuvent utiliser des mécanismes variés en fonction de la molécule étudiée et vont interagir avec des composés du vivant bien distincts (passage au travers de la muqueuse digestive, distribution dans les poumons ou le système nerveux central, métabolisme par les enzymes hépatiques, ...). D'autre part ces propriétés pharmacocinétiques sont également influencées par la physicochimie de chaque molécule : solubilité dans l'eau, état d'ionisation (pH). Une molécule liposoluble aura par exemple tendance à être bien absorbée, distribuée facilement dans les tissus et métabolisée par voie hépatique. Une molécule hydrosoluble aura du mal à être absorbée par voie digestive, être faiblement distribuée et directement éliminée par voie urinaire. Néanmoins, la fixation aux protéines plasmatiques permet parfois de changer la donne quant à leur comportement.

2.1.2.3 Modélisation mathématique

Afin de pouvoir prédire les concentrations d'anti-infectieux au cours du temps, il faut traduire l'ensemble de ces différents phénomènes en langage mathématique. L'approche la plus courante est l'utilisation de modèles dits « compartimentaux » et utilise des systèmes d'équations différentielles qui décrivent les quantités de médicament au sein de différents compartiments du modèle au cours du temps. Ces modèles incluent également des processus d'absorption et d'élimination.

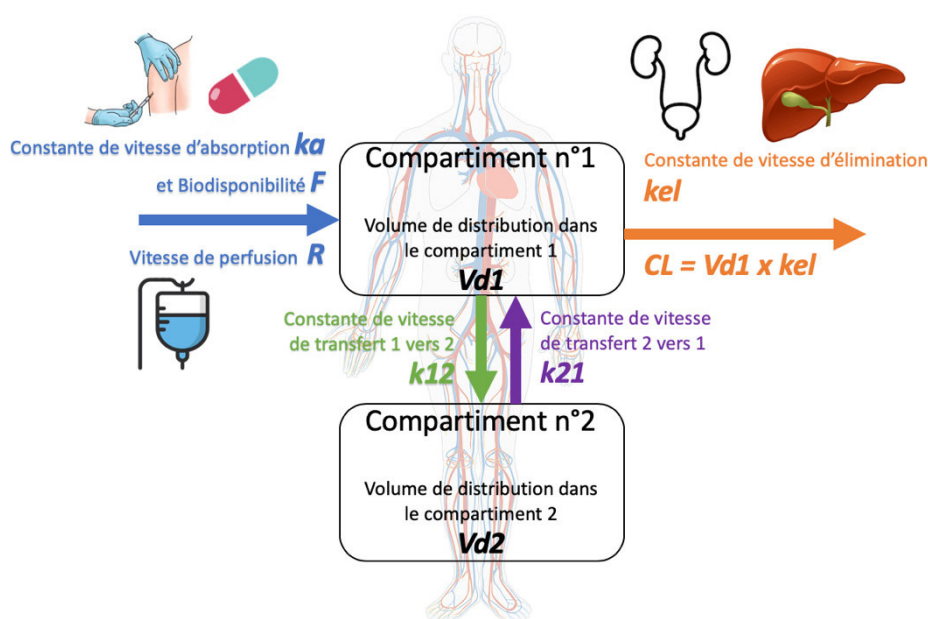


Figure 3 : Représentation schématique d'un modèle à deux compartiments et de ses paramètres pharmacocinétiques associés

Prenons l'exemple d'un modèle couramment utilisé dans le domaine : le modèle à deux compartiments pour expliciter les relations mathématiques décrivant la pharmacocinétique d'une molécule donnée. Représentés sur la figure 3 (création personnelle), les deux compartiments sont donc graphiquement associés à un volume de distribution (Vd exprimé en mL ou L) : volume plus ou moins fictif d'un compartiment où évolue une quantité (et donc une concentration ramenée au volume de distribution) au cours du temps. Les flux de médicaments (entrée et sortie d'un compartiment) sont symbolisés par des constantes de vitesse (k ; exprimées en min⁻¹ ou h⁻¹). Ainsi en multipliant cette constante de vitesse par le volume de distribution, on aboutit à la notion de clairance (CL) qui est le débit d'élimination ou de transfert depuis un compartiment donné. Quand on utilise un système à un compartiment, on a les relations basiques suivantes : le temps de demi vie est liée à constance de vitesse d'élimination (kel) :

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_{el}} \quad \text{Équation 1}$$

L'AUC à l'équilibre est liée à la clairance :

$$AUC = \frac{F \times Dose}{CL} \quad \text{Équation 2}$$

Ainsi en proposant un modèle mathématique à deux compartiments, donc deux quantité $Q(1)$ et $Q(2)$ évoluant dans les deux compartiments dans le temps : $\frac{dQ(1)}{dt}$ et $\frac{dQ(2)}{dt}$, on obtient le système d'équations suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ(1)}{dt} = A - k_{el} * Q(1) - k_{12} * Q(1) + k_{21} * Q(2) \\ \text{Si voie extra vasculaire : } A = F * k_a * Dose \\ \text{Si voie intra vasculaire : } A = R * \\ \frac{dQ(2)}{dt} = k_{12} * Q(1) - k_{21} * Q(2) \\ \text{Conditions initiales à } t = 0 \\ Q(1) = 0 \\ Q(2) = 0 \end{array} \right. \quad \text{Équation 3}$$

où, A est la modalité d'absorption ; F est la biodisponibilité ; k_a est la constante de vitesse d'absorption ; R est le débit d'administration du médicament (soit Dose/durée de perfusion)^{n°1} ; k_{el} représente la constante de vitesse d'élimination ; k_{12} la constante de vitesse de transfert du compartiment 1 vers le compartiment 2 ; k_{21} , la constante de vitesse du transfert inverse.

Le modèle ainsi présenté pourra, après estimation des paramètres pharmacocinétiques être en mesure de prédire les concentrations en médicament chez un individu. Afin de faire de même à l'échelle d'une population d'individus, il faudra ajouter à ces modèles les notions de variabilité individuelle et d'erreur résiduelle. C'est ce qu'on appelle l'approche de population qui sera abordée plus bas.

2.1.3 Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Les relations PK/PD sont les relations permettant de lier la pharmacocinétique (concentrations en antibiotique) et la pharmacodynamie (effet antibactérien). En infectiologie, il est d'usage d'utiliser la CMI comme critère PD afin de prendre en compte la sensibilité propre d'une souche microbienne. Trois principaux indices PK/PD sont actuellement utilisés en antibiothérapie et représentés figure 4 (création personnelle) (61) :

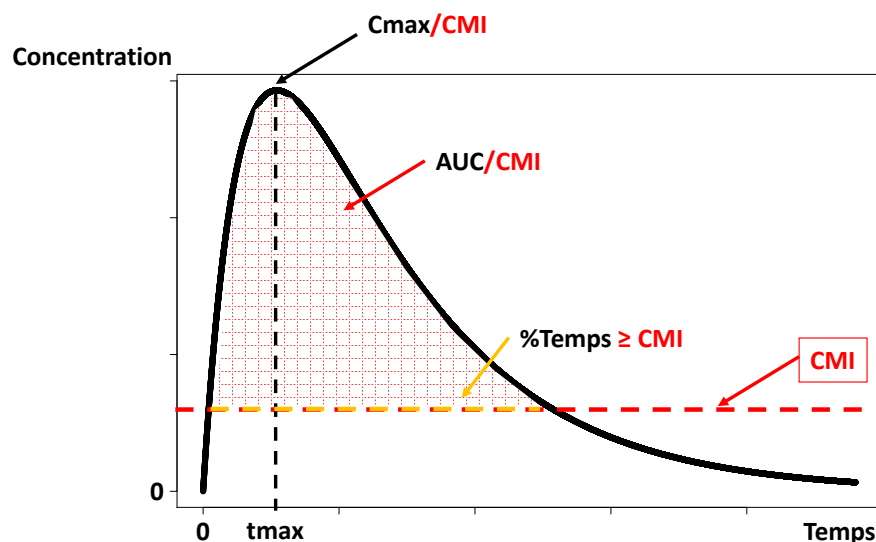


Figure 4: Principales relations PK/PD en antibiothérapie

- L'indice C_{max}/CMI est le rapport de la concentration maximale de l'antibiotique sur la CMI. Il est utilisé pour les antibiotiques concentration-dépendants comme les aminosides.
- L'indice $\%Temps \geq x.CMI$ est la fraction de temps passée au-dessus de x fois la CMI. A noter que de façon pratique, la mesure d'une concentration résiduelle avant une nouvelle administration d'antibiotique permet de connaître si 100% de l'intervalle thérapeutique a pu être couvert de façon efficace. Cet indice est utilisé lorsque les antibiotiques sont temps-dépendants et donc largement utilisé pour l'évaluation des bêta-lactamines.

- Un autre indice utilisé qui quantifie l'exposition globale à un antibiotique est le rapport AUC/CMI. Il est utilisé principalement pour les antibiotiques possédant les deux composantes : temps et concentration dépendances comme les fluoroquinolones, les glycopeptides et la majorité des antifongiques.

2.1.4 Notions de marge thérapeutique et effets délétères.

Pour rappel, les anti-infectieux ont pour but d'inhiber ou détruire le vivant : virus utilisant le même matériel génétique que l'homme, procaryotes pour les antibiotiques ou eucaryotes pour les antiparasitaires et antifongiques. En fonction du mécanisme d'action de l'anti-infectieux considéré, l'être humain a pu parfois indirectement partager ce même trait avec l'agent infectieux. On peut prendre exemple des insuffisances hépatiques sous antifongiques azolés qui altère le métabolisme des stérols, des cytopénies avec les anti-métabolites comme le ganciclovir, les aminosides qui s'accumulent dans le rein et l'oreille interne pour y exercer des effets cytotoxiques au niveau mitochondrial. Cette organelle résultant de la théorie endosymbiotique d'une cellule procaryote avec une cellule eucaryote, il semble logique les antibiotiques agissant contre des procaryotes puissent avoir une telle toxicité (62). D'autres effets non spécifiques sont également attendus comme des encéphalopathies sous beta-lactamines, des insuffisances rénales avec la vancomycine, des altérations de la croissance des cartilages osseux avec les fluoroquinolones en lien avec leur affinité avec le calcium.

Les effets indésirables peuvent parfois être associés aux concentrations plasmatiques en antibiotique. Ainsi la toxicité rénale et auditive des aminosides a été corrélée avec les concentrations plasmatiques d'aminosides (63,64). La toxicité rénale des glycopeptides est aussi en partie concentration-dépendante (65). La neurotoxicité induite par certaines bêta-lactamines a été associée à des concentrations résiduelles élevées (66,67), de même pour les thrombopénies sous linézolide (Figure 5) (68), l'insuffisance rénale sous colistine (69), les troubles musculaires sous daptomycine (70) ou l'apparition de troubles hépatiques avec le voriconazole (71). Mais les données concernant la majorité des anti-infectieux restent rares ou de qualité discutable.

Ainsi, il est possible de déterminer la marge thérapeutique d'une molécule donnée qui est représentée par la gamme de concentrations entre celles inefficaces et celles toxiques. Plus cette gamme sera étroite, plus le maniement de cette molécule sera complexe.

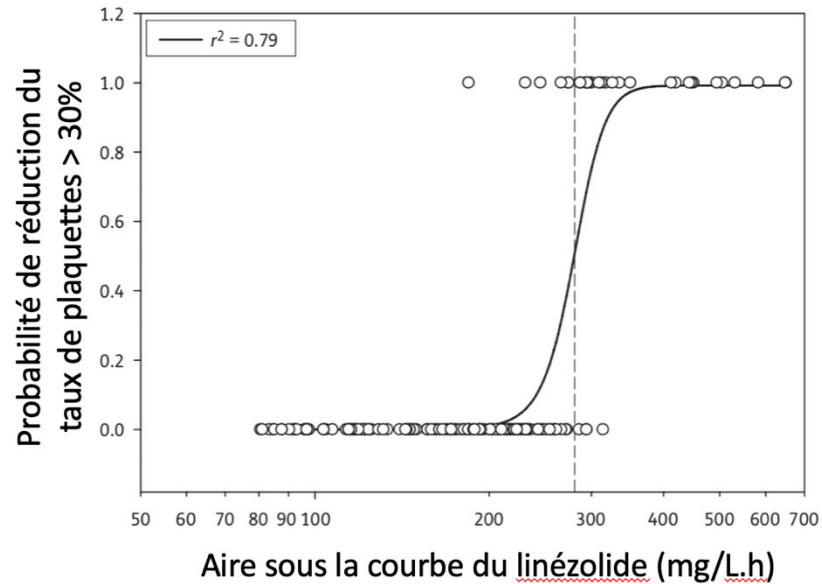


Figure 5 : Modèle de régression logistique entre l'AUC (aire sous la courbe) journalière et le risque de thrombopénie.

Légende : La ligne continue représente le modèle de régression, les symboles représentent les observations (n = 45).

La ligne pointillée représente la valeur seuil d'AUC = 281 mg/L.h associée à une probabilité de thrombopénie de 50%. Traduit et adapté de (68).

Les anti-infectieux peuvent aussi induire des effets indésirables de façon plus indirecte comme le déséquilibre des populations bactériennes. Au niveau d'un écosystème donné comme la flore digestive, l'exemple le plus typique étant les colites à *Clostridium difficile* dont le développement est favorisé par une pression de sélection antibiotique au dépend de la flore intestinale (72). A l'échelle intra-espèce, si les niveaux d'anti-infectieux sont inférieurs à la CMI, il est possible qu'il y ait sélection d'une sous-population bactérienne ayant développé un phénotype de résistance favorisant sa croissance en présence d'antibiotique. Ainsi, le mésusage des antibiotiques est l'un des facteurs les plus fortement associés avec l'émergence des résistances bactériennes (73) (cf Figure 6). L'expression « frapper vite et fort » prend ici tout son sens lorsqu'il s'agit de traiter une infection bactérienne.

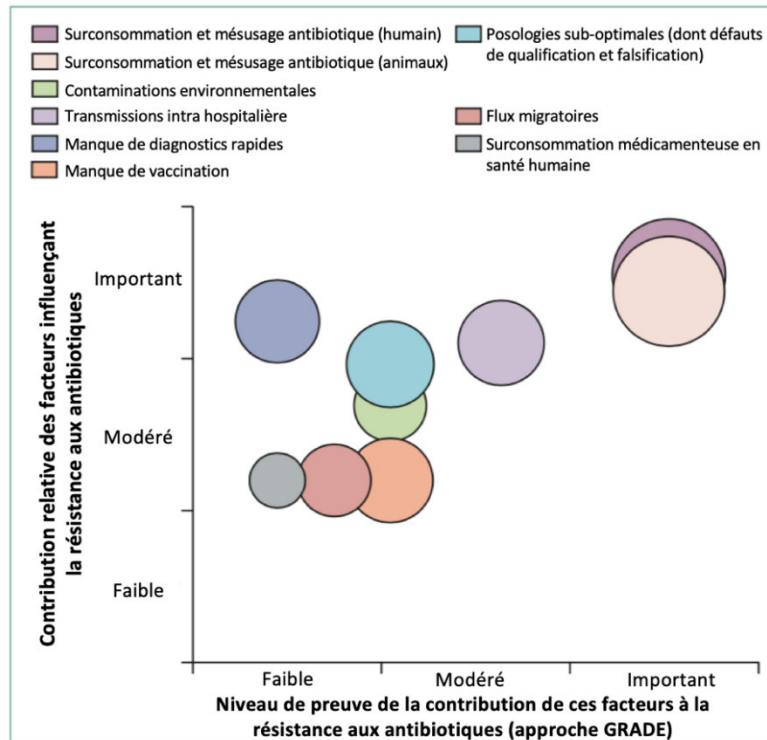


Figure 6 : Rôle des facteurs influençant la résistance aux antibiotiques en fonction de leur importance et du niveau de preuve scientifique

Légende : Le diamètre des cercles est rapporté à la potentielle population affectée. Niveau de preuve évaluée par l'approche Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (74). Adapté et traduit de (73).

2.2 Altérations pharmacocinétiques des anti-infectieux en réanimation.

Comme exposé précédemment, les syndromes septiques vont induire des modifications physiopathologiques sur l'ensemble de l'organisme. Ces modifications, en plus de compromettre les fonctions vitales de l'organisme auront également des répercussions sur le comportement des molécules administrées à visées thérapeutiques comme les antibiotiques.

2.2.1 *Altérations dans les processus d'absorption*

L'histoire naturelle du sepsis aboutit au développement d'un état de choc d'origine distributif : l'ensemble des flux sanguins étant redirigé vers les organes assurant les fonctions vitales tels que le système nerveux, le cœur ou les poumons. Les tissus pouvant constituer une voie d'abord tels que la voie orale vont être hypovascularisés et vont donc être altérés comparativement à la population générale (75).

Les études suggèrent une diminution de l'absorption associée à une augmentation de la perméabilité du tube digestif et un ralentissement de la vidange gastrique chez le patient en réanimation. Cela peut mener lieu à des altérations de l'absorption des médicaments administrés par voie orale comme le paracétamol et le fluconazole et contribue à une importante variabilité pharmacocinétique chez ces patients (76,77). Néanmoins, d'autres facteurs influençant également l'absorption entérale des médicaments : pH digestif, motilité, interactions physicochimiques pouvant eux même être influencés par des interventions thérapeutiques : utilisation d'anti-acides, prokinétiques, chirurgie... (78). De ce fait, cette voie est peu recommandée en milieu réanimatoire lorsque la voie intra veineuse est disponible car cette dernière permet d'éviter ce processus d'absorption. Lorsque cette alternative n'est pas disponible, de récents travaux ont proposé l'utilisation du paracétamol comme test reflétant la vitesse de vidange gastrique. Il a été montré une association entre une absorption diminuée de paracétamol et de faibles taux plasmatiques résiduels en oseltamivir (79). Néanmoins, le modèle du paracétamol est loin d'être généralisable à l'ensemble des médicaments étant donné ses caractéristiques pharmacocinétiques propres.

Pour ces raisons et par l'accès quasi constant à une voie veineuse, le plus souvent centrale, la voie quasi-exclusive d'administration des anti-infectieux en réanimation reste la

voie intraveineuse. En cas d'infection pulmonaire, la nébulisation d'antibiotiques pourra être envisagée. Cette voie initialement utilisée pour traiter les patients atteints de mucoviscidose en situation d'infection chronique pourrait tout à fait être appliquée aux infections pulmonaires en réanimation. Au-delà des altérations pharmacocinétiques prévisibles, l'atteinte fonctionnelle respiratoire nécessitant l'utilisation d'appareils de ventilation mécanique rend également la standardisation de ces pratiques complexe. La technique de nébulisation, le circuit et le mode de ventilation pouvant influencer le dépôt d'anti-infectieux au niveau alvéolaire, pour ensuite atteindre le siège de l'infection (80).

2.2.2 Altérations dans les processus de distribution

Dans certains cas, la distribution hydrique va être modifiée par le syndrome de fuite capillaire, l'utilisation de solutés de remplissage vasculaire ou d'agents vasoactifs vont influencer profondément la distribution des anti-infectieux. C'est notamment le cas pour les molécules hydrophiles comme les bêta-lactamines, aminosides, glycopeptides ou les polymyxines. Leur volume de distribution total ou central augmente de façon significative chez les patients hospitalisés en réanimation, ce qui justifie l'utilisation de doses plus importantes que dans la population générale (81-87). Les anti-infectieux lipophiles comme les antifongiques azolés ou les macrolides vont quant à eux présenter une altération plus minime de leur volume de distribution n'impliquant des adaptations posologiques que dans certaines situations (88,89). Néanmoins, les altérations de la distribution des médicaments n'est pas exclusive au cas du sepsis en réanimation mais surviennent chez des patients polytraumatisés, atteints d'hémopathies malignes aiguës (leucémies aiguës), grands brûlés avec la survenue de syndromes de fuite capillaire (90,91). D'autres altérations de distribution pouvant se surajouter comme chez les patients âgés (92) ou obèses (93).

A l'heure actuelle, la posologie de nombreux médicaments dont les anti-infectieux est adaptée au poids, sur la base d'une corrélation plus ou moins bien établie entre celui-ci et les paramètres PK des médicaments. Néanmoins au cours d'une hospitalisation, le poids ainsi que la balance hydrique des patients sont capable d'être drastiquement altérés par rapport à leur état basal comme le montre la figure 7 (94,95). Il en est de même pour les patients dont le ratio masse hydrique/ masse grasseuse est différent de la population générale comme chez les patients âgés enclins à la déshydratation (96) ou les patients atteints d'obésité (97).

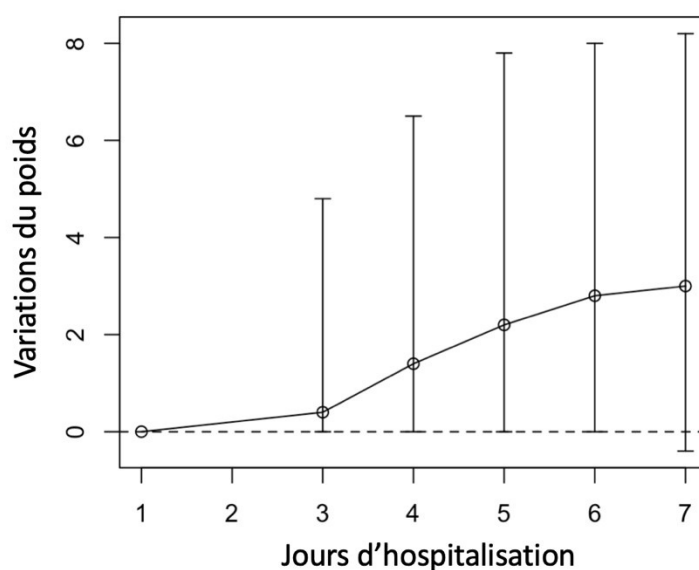


Figure 7 : Variations pondérales journalières après admission en réanimation chez 2 374 patients.

Légende : les intervalles représentent les interquartiles, la ligne pointillée horizontale représente l'absence de variations pondérales. Adapté et traduit de Gros et al. (94).

Des métriques alternatives au poids total des patients ont été étudiées (98,99) comme la surface corporelle (SC) ou l'indice de masse corporelle (IMC) qui sont moins enclin aux variations car rapportées à la taille des patients. Cette valeur fixe au cours du temps permettrait de mieux appréhender la corpulence basale des patients recevant ces antibiotiques. Mais ces alternatives peinent à montrer une nette supériorité vis-à-vis du poids mesuré chez ces patients en tant que covariable explicative de la pharmacocinétique (100). Néanmoins d'autres approches ont été investiguées utilisant par exemple l'impédancemétrie montrant des résultats intéressants pouvant, en théorie, être appliqués aux deux cas de figure : modifications de la composition corporelle chroniques (obésité, sous-poids) ou aiguës comme le syndrome de fuite capillaire. Cette technique non invasive et peu onéreuse fait passer à l'aide d'électrodes un courant faible de l'ordre du milliampère de haute fréquence (entre 10 et 100 kHz) et permet de quantifier la quantité d'eau et de graisse chez un patient donné. Une autre approche, plus invasive nécessitant également une évaluation plus poussée dans ces contextes est la thermodilution transpulmonaire qui est capable d'évaluer le volume sanguin intra-thoracique et d'eau extravasculaire intra-pulmonaire ainsi que l'index de

perméabilité vasculaire pulmonaire à l'aide de deux cathéters artériel et veineux. Tandis que la thermodilution transpulmonaire est régulièrement utilisée en réanimation pour monitorer les paramètres cardio-pulmonaires, l'impédancemétrie l'est moins. Elles ont néanmoins prouvé leurs qualités respectives dans l'estimation des volumes hydriques généraux ou locaux (101,102). Leurs utilisations dans l'estimation du volume de distribution des anti-infectieux restent limitées mais montrent des résultats intéressants. L'étude de Balik et al. a montré une corrélation entre le volume de distribution de la vancomycine et de la nétilmicine avec le pourcentage de volume d'eau extracellulaire mesuré par impédancemétrie divisé par le poids total ($r = 0.7$; $p\text{-value} < 0.0001$ et $r = 0.44$; $p\text{-value} = 0.04$ respectivement) sans corrélation significative du poids total lui-même (103). La mesure du volume d'eau extravasculaire intrapulmonaire par thermodilution transpulmonaire a également été étudié avec des résultats significatifs montrant une corrélation forte avec le volume de distribution de la vancomycine (104).

Mais d'autres facteurs que la physico-chimie des molécules vont également influencer la distribution des anti-infectieux. Par exemple, le taux de fixation aux protéines plasmatiques influe sur la diffusion des médicaments dans les différents tissus de l'organisme. En effet, seule la fraction non liée aux protéines est capable d'induire un effet thérapeutique, de traverser les membranes cellulaires ou de se diffuser dans les différents organes. Or, le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques peut varier de façon importante chez les patients en réanimation pour diverses raisons : altération de leur production par insuffisance hépatocellulaire, fuite capillaire, compétition pour la fixation avec des composés endogènes (bilirubine, toxines urémiques) ou exogènes (anti-vitamine-K, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou modification de leur structure (pH, glycosylations) et ainsi influencer le volume de distribution (105). Pour illustrer cet exemple, la figure 8 représente la concentration en albumine et la fraction plasmatique libre de flucloxacilline chez 10 patients atteints de sepsis (106). Comparé aux valeurs de références, de nombreuses études pharmacocinétiques étudiant à la fois concentrations totale et libres en antibiotique, ont montré des variations importantes dans la liaison aux protéines associées à une altération dans le volume de distribution des anti-infectieux comme l'ertapénème, la ceftriaxone, la daptomycine et la vancomycine (107-111), qui sont modérément à fortement liés aux protéines. Ceci montre bien l'intérêt de la mesure conjointe des concentrations totales et libres en anti-infectieux en réanimation, bien que ceci soit difficile en routine clinique.

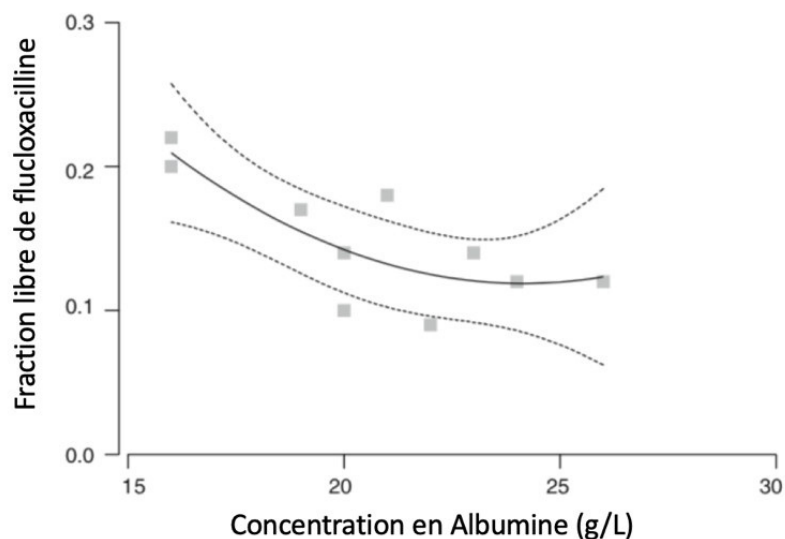


Figure 8 : Évolution de la concentration en albumine et la fraction plasmatique libre de flucloxacilline chez 10 patients atteints de sepsis.

Légende : Les carrés gris sont des valeurs observées. La courbe pleine représente la régression non linéaire et les deux courbes pointillées représentent son intervalle de confiance à 95%. Traduit et adapté de Roberts et al. (105).

De plus, les interventions thérapeutiques vont également influencer la distribution des médicaments. C'est notamment le cas des dispositifs de circulations extra corporelle comme l'EER, qui est le plus souvent continue et de l'ECMO (extra-corporeal membrane oxygénation). En dehors des effets sur l'élimination des médicaments survenant principalement en cas d'épuration extra-rénale qui sera décrit plus tard, ces techniques vont également pouvoir altérer la distribution des anti-infectieux. Différents mécanismes peuvent se combiner : la génération d'un nouvel espace liquidien dans lequel peuvent diffuser les médicaments, les possibilités de séquestration par adsorption sur les matériaux des appareils, les modifications de pH (112) ou d'élimination au travers des systèmes de filtration en cas d'épuration extra-rénale. De cette manière le volume de distribution (et la clairance) dans anti-infectieux est souvent imprévisible avec des exemples pour la vancomycine et les fluoroquinolones (113-116) mais est généralement augmenté pour les bêta-lactamines ou les aminosides (112,117-122). A noter qu'il faudrait également associer dans l'équation les mécanismes physiopathologiques en lien avec les défaillances organiques respectives : respiratoire, cardiovasculaires ou rénales pouvant elles aussi modifier la distribution des anti-infectieux par formation d'œdèmes par exemple.

La diffusion concerne également l'accès au site infectieux. De concert avec toutes les altérations pharmacocinétiques vues jusqu'à présent, la diffusion tissulaire des anti-infectieux chez les patients de réanimation va pouvoir être également altérée. Des études utilisant la microdialyse ont pu étudier la pénétration tissulaire des antibiotiques en réanimation. C'est une procédure invasive qui permet la mesure des concentrations intra-tissulaires de médicaments à l'aide de cathéters insérés dans différents tissus comme par exemple le tissu sous-cutané. A noter qu'en pharmacocinétique clinique, cette technique est cantonnée pour des considérations éthiques à la mesure de concentrations aux niveaux sous cutanés et musculaires ou lors de la présence de drains chirurgicaux. Pour ces raisons, encore peu de données de diffusion sont disponibles pour d'autres organes (123-125). Néanmoins, la mesure des concentrations dans le liquide céphalo-rachidien ou dans les lavages broncho pulmonaires permet des investigations indirectes sur les excréta des concentrations intra-tissulaire, sièges de l'infection (méningites ou pneumonies). Parmi ces études, certaines d'entre elles comme celle de Sauermann et al. montre un retard flagrant à l'obtention de concentrations intra-tissulaires thérapeutiques. Cela est à mettre en relation avec l'hypoperfusion des tissus sous-cutanés et musculaire en cas de sepsis comme l'illustre la figure 9 (124).

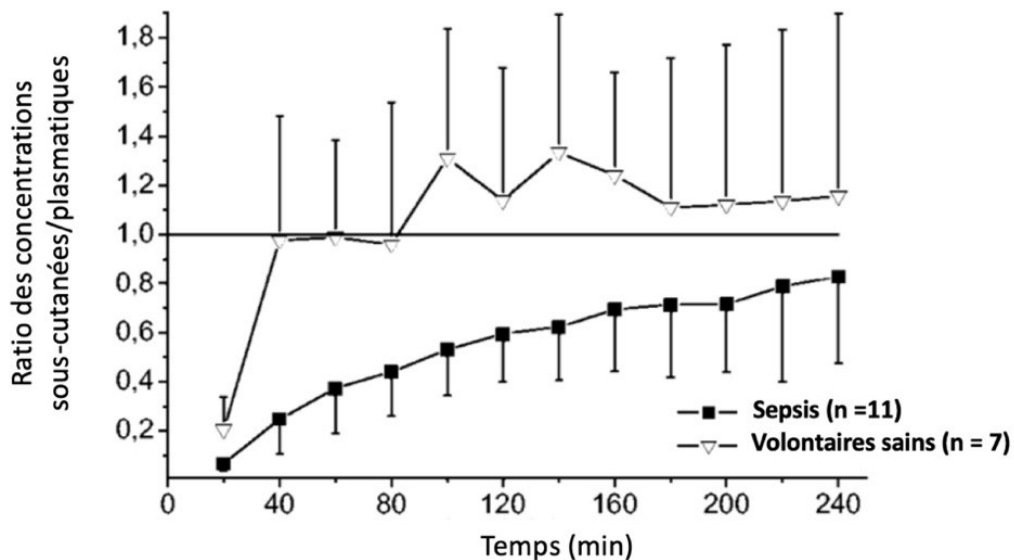


Figure 9 : Évolution des ratios des concentrations sous-cutanées/plasmatiques après une administration de ceftioxime

Légende : Valeurs moyennes présentées \pm Écart type. Traduit et adapté de Sauermann et al. (124).

2.2.3 Altérations dans les processus de métabolisation et d'élimination.

Comme précédemment abordé, les voies d'élimination des médicaments sont la voie biliaire et la voie urinaire. En amont de cela peut s'ajouter une étape de métabolisation, le plus souvent hépatique. Quelques anti-infectieux sont métabolisés au niveau hépatique comme les antifongiques azolés, les macrolides ou les fluoroquinolones. Le phénomène de clairance hépatique est lié à deux principaux paramètres : le flux sanguin hépatique et le coefficient d'extraction hépatique (lui-même influencé par le taux de fixation aux protéines plasmatiques et la clairance intrinsèque). Prenant l'exemple du vert d'indocyanine qui possède un coefficient d'extraction hépatique maximal et permet de refléter le flux sanguin hépatique, le flux sanguin hépatique n'a pas encore été cliniquement reconnu pour influencer la clairance hépatique des anti-infectieux dans le milieu réanimatoire (126,127). A l'inverse, les modifications du coefficient d'extraction hépatique (donc du taux de fixation aux protéines plasmatiques et de la clairance métabolique) semblent importante en réanimation (128). En effet, tout porte à croire que l'activité enzymatique en réponse à un stress comme la chirurgie ou le sepsis est altérée en milieu réanimatoire de par la libération de cytokines qui vont influencer leur expression. De cette manière, l'activité du CYP 3A4 mesurée en utilisant de l'érythromycine radiomarquée, principal iso-enzyme responsable de la métabolisation des xénobiotiques, s'est vue significativement diminuée après chirurgie (129). Dans d'autres études similaires (130-133), ces altérations ont été significativement corrélées à l'expression de cytokines comme l'interleukine 6. Ajoutés à cela, les variations de la fixation aux protéines plasmatiques, les variants pharmacogénétiques des enzymes et les interactions médicamenteuses (inhibition, induction ou compétition) (134) ainsi que la fonction hépatique elle-même représentent autant de sources de variabilité pharmacocinétique dans le processus de métabolisation. A noter que malgré ces investigations sur le métabolisme en lui-même, l'excrétion biliaire des médicaments n'a pas montré à ce jour de modifications significatives en cas d'altérations hépatiques.

Autre voie d'excrétion majeure impactée en milieu réanimatoire est la voie urinaire passant par une étape de filtration rénale. La fonction rénale peut être diminuée en cas d'insuffisance rénale aiguë qui survient chez près de 40% des patients hospitalisés pour sepsis en réanimation (135) et est associée chez ces patients à une mortalité plus importante (136).

La figure 10 illustre cela avec des taux de mortalité hospitalière respectifs de 21.6% et 29.7%. Un grand nombre d'anti-infectieux sont éliminés par voie rénale. L'influence de l'IRA aura un impact sur l'élimination rénale des anti-infectieux tels que les aminosides, les bêta-lactamines, la vancomycine ou la colistine (82-84,86,87,137,138), avec parfois des risques de toxicité rénale sur ajoutés. Et il a pu être montré que l'IRA avait également un impact sur le taux de fixation aux protéines plasmatiques pour les molécules fortement fixées comme la ceftriaxone comme le représente la figure 11 (107). Il en est de même pour la téicoplanine dont la pharmacocinétique est à la fois impactée par la concentration en albumine et la fonction rénale (139).

Il est complexe d'évaluer la fonction rénale en réanimation. Les recommandations conjointes de la SFAR-SRLF (Société française d'anesthésie-réanimation – Société de réanimation de langue française) (140) déconseillent l'utilisation des formules de calcul basées sur la créatinine sérique pour son estimation telles que les formules de Cockcroft & Gault, CKD-EPI ou MDRD qui sont efficaces pour des fonctions rénales stables (141). Elles proposent plutôt d'utiliser la mesure de la clairance urinaire de la créatinine mais ce gold standard n'est pas toujours réalisable dû aux possibilités de recueil urinaire (anurie, contraintes techniques). Compte tenu des modifications physiopathologiques rapides des patients présentant une IRA, il est peu vraisemblable qu'une mesure ponctuelle de créatininémie puisse évaluer l'évolution rapide de la fonction rénale. La formule de Jelliffe, rarement utilisée, pourrait par contre représenter une alternative intéressante dans cette catégorie de patients car utilise deux mesures de créatininémie (142). D'autres approches ont été utilisées pour trouver de meilleures estimations de la fonction rénale utilisant par exemple la cystatine qui a montré des résultats superposables à la clairance de l'inuline ou iohexol (procédure nécessitant administration d'une molécule exogène, mesurant ponctuellement le débit de filtration glomérulaire) (143). Utile pour détecter une fonction rénale altérée en réanimation, l'utilisation de la cystatine ne semble pas bien adaptée pour les patients avec un débit de filtration glomérulaire supérieurs à la normale (≥ 90 mL/min) (144-145).

Chez les patients dont la fonction rénale est profondément atteinte, et notamment en cas d'anurie, il est parfois nécessaire d'utiliser des techniques d'épuration extra-rénale (chez près 70% des patients atteints d'IRA) (136,146). Le plus souvent évoluant sur un mode continu

sur 24h, ce sont des circuits extracorporels reliés à un dispositif de dialyse ou de filtration du sang ou une combinaison des deux processus. En plus d'influencer le volume de distribution d'une molécule, cette EER peut modifier l'élimination des médicaments. Cela a pu être précédemment démontré via de nombreuses études pharmacocinétiques dont quelques-unes (113-118,147,148) sont résumées par le tableau 2 montrant l'importante tendance à la variabilité des paramètres pharmacocinétiques présentés. D'autres sont synthétisées notamment par la revue de Pea et al. (149) qui a pu mettre en évidence l'influence des paramètres techniques de la machine de dialyse (type de membrane d'échange, débits sanguins, d'ultrafiltration ou de dialyse) ce qui rend encore une fois plus complexe l'interprétation des résultats de ces études réalisées souvent menées chez peu de patients. La constante évolution de ces techniques ne rend pas la tâche aisée. A noter encore une fois que la fixation aux protéines plasmatiques peut encore une fois jouer un rôle car les phénomènes de filtration mis en jeu sont tout à fait semblables au processus physiologique, seule la fraction libre étant filtrée.

A l'inverse, de part des phénomènes réflexes d'hyperdynamie cardio-vasculaire et des interventions thérapeutiques, le débit sanguin intra-rénal peut dans certains cas être augmenté entraînant un phénomène d'hyperclairance rénale (Augmented renal clearance, ARC en anglais). Cette présentation clinique peut également être observée chez d'autres patients en situation de stress (traumatismes, hémopathies aiguës, brûlures, etc...) et était jusqu'à ces dernières années négligée d'un point de vue pharmacocinétique. Ce sont les récents travaux de Udy et al. qui ont permis la reconnaissance de cette entité physiopathologique. Pour des patients en hyperclairance, ils ont montré que la clairance urinaire de la créatinine était corrélée aux valeurs de clairance estimée sur les valeurs créatininémie sériques ce qui était jusqu'alors négligée car il n'est pas pertinent de prendre en compte des valeurs « supra-physiologiques » (151). Cela implique forcément un effet sur les clairances rénales des molécules anti-infectieuses. Une revue systématique récente (35) résume les connaissances actuelles, les facteurs de risque de l'ARC en réanimation sont: un jeune âge, un sexe masculin et la présence d'un traumatisme. Des concentrations sous thérapeutiques ont été associées à l'hyperclairance principalement pour les bêta-lactamines et la vancomycine chez ces patients.

Tableau 2 : Aperçu et résumé des paramètres pharmacocinétique estimés en cas d'épuration extra rénale continue.

Molécule	Référence	Technique de dialyse	CL (L/h) [%CL _{dialyse}]	Vd (L)	t _{1/2} (h)	Fixation aux protéines plasmatique
Amikacine	Akers et al. (brulés) (117)	CVVH (n=12; m = 2)	8.8 ± 8.9	56 ± 77 [§]	5.5 ± 2.3**	0-11%
		Sans CVVH (n=48; m = 2)	7.8 ± 3.7	42 ± 70 [§]	4.75 ± 5.2	
Amikacine	Taccone et al. (118)	CVVHDF (n=13; m = 6)	5.3 (0.4-13.9) [§]	35 (15.4-283.5) [§]	6.5 h (4.5-279.6)	
Ciprofloxacine	Spooner et al. (116)	CVVHDF (n=7; m=8; p=17)	9.9 (3.1-13.2) [26%]	125 (79.5-555)	13.8 (5.15-39.4)	20-40%
Ciprofloxacine	Roberts et al. (114)	CVVHDF (n x m = 19)	3.5 (3.2-3.8) [32%]	37.7 (22.4-61.6) [§]		
	Literature (114)		(2.0-37)	(28-224)		
Ciprofloxacine	Malone et al. (115)	CVVH (n=4; m=4)	2.5 ± 0.4 [27.7%]	73.5 ± 22.4 [§]	26.9 ± 5.2	
		CVVHDF (n=6; m=4)	3.1 ± 0.3 [42.3%]	70 ± 14 [§]	18.6 ± 0.45	
Meropénème	Roberts et al. (114)	CVVHDF (n x m = 68)	2.3 (1.4-5.7) [66%]	17.5 (9.8-42.7) [§]		2%
	Literature (114)		(1.4-14.1)	(12-212)		
Piperacilline	Roberts et al. (114)	CVVHDF (n x m = 28)	3.5 (2.2-6.9) [23%]	18.7 (9.8-20.3) [§]		30%
	Literature (114)		(1.4-26.8)	(10-120)		

Vancomycine	Roberts et al. (114)	CVVHDF (n x m = 66)	1.5 (1.0-2.0) [92%]	39.7 (22.4-51.8) [§]		30-60%
	Literature (114)		(1.4-4.4)	(20-137)		
Vancomycine	DelDot et al. (113)	CVVHDF (n=10; m=9; p = 15)	2.5 ± 0.7 [76%]	48.7 ± 29.1	15.6 ± 8.7	
Lévofoxacine	Malone et al. (115)	CVVH (n=5; m=4)	5.1 ± 2.6 [18.6%]	77 ± 14 [§]	18.5 ± 10.7	50%
		CVVHDF (n=5; m=4)	8.8 ± 1.9 [15%]	70 ± 21 [§]	8.3 ± 2.9	
Voriconazole	Fuhrmann et al. (147)	CVVHDF (n=9)	12.9 ± 6.7 [8.5%]	228 ± 42	14.7 ± 6.5	58%
Ganciclovir	Horvatits et al. (148)	CVVHDF (n=9; m=2)	2.7 ± 1.2 [56%]	81.2 ± 38.3	24.2 ± 7.6	ND

Légende :

* p-value < 0.005

§ résultats initialement rapportés au poids des patients puis calculés pour un adulte de 70kg.

Fixation aux protéines plasmatiques adapté de Ulldemolins et al. (150).

CL : Clairance, %CL_{dialyse} : part de la clairance totale prise en charge par l'épuration extra-rénale, CVVH : Continuous Veno-venous Hémodifiltration ; CVVHDF : Continuous Veno-venous Hémodiafiltration ; n : nombre de patients ; m = nombre de mesures par patient ; p nombre de profil pharmacocinétique total, Vd : Volume de distribution.

Résultats exprimés par la moyenne ± écart-type ou par la médiane (minimum-maximum)

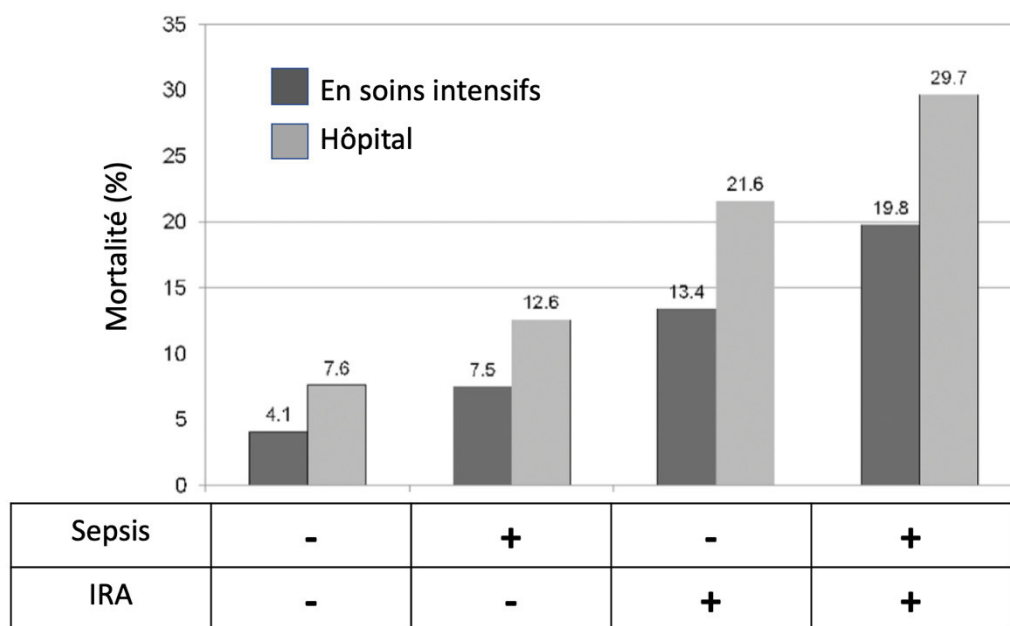


Figure 10 : Mortalité hospitalière et en soins intensifs en fonction de la présence ou non de sepsis et d'une insuffisance rénale aiguë (IRA)

Adapté et traduit de Bagshaw et al. (136).

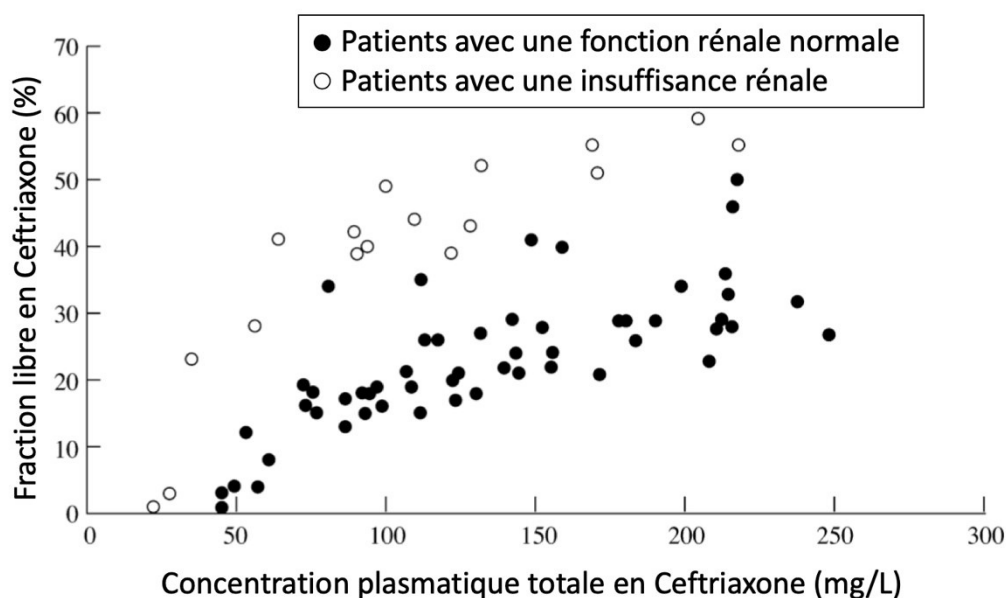


Figure 11 : Représentation de la fraction libre en ceftriaxone en fonction de sa concentration plasmatique totale chez des patients avec une fonction rénale normale ou altérée.

Adapté et traduit de Joynt et al. (107).

2.3 Altérations pharmacocinétique : Focus sur les bêta-lactamines

2.3.1 Introduction aux travaux

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques inhibant la formation de peptidoglycane, composants de la paroi bactérienne. Elles sont composées de 3 principales classes : les pénicillines souvent d'origine naturelle, les céphalosporines et les carbapénèmes eux d'origine synthétiques. L'utilisation couplée d'inhibiteurs de bêta-lactamases pour lutter contre un important mécanisme de résistance enzymatique permet d'en élargir leur spectre comme pour les associations amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) et pipéracilline/tazobactam (Tazocilline®). Elles sont souvent actives sur les bacilles à Gram négatif comme par exemple *Pseudomonas aeruginosa* qui est particulièrement sensible aux céphalosporines de 3^{ème} génération telles que le céfépime ou la ceftazidime. Mais certaines montrent une activité notable contre les cocci à Gram positif comme les staphylocoques : pénicillines M (oxacilline, cloxacilline et flucloxacilline) ou plus récemment le ceftobiprole (152). Enfin, les nouvelles molécules comme le ceftolozane/tazobactam ou le cefidoroicol semblent prometteuses en termes d'activité sur les BGN multirésistants. (153,154).

D'un point de vue pharmacocinétique, ce sont des antibiotiques hydrosolubles avec un volume de distribution moyen à faible, majoritairement éliminés par voie rénale par filtration et sécrétion tubulaire, mais certaines, fortement liées aux protéines plasmatiques sont en partie éliminés par voie biliaire (pipéracilline, cloxacilline, ceftriaxone ou ertapénème). Ce sont des antibiotiques bactéricide temps-dépendant dont le principal critère PK/PD est le temps passé où la concentration en bêta-lactamine est au-dessus d'une fois ou parfois quatre fois la CMI de la bactérie pathogène ($\%t_{\geq CMI}$). La cible de quatre fois la CMI est suggérée pour supprimer l'émergence de résistances (155). Elles ne possèdent pas d'effet post antibiotique significatif mais les céphalosporines et les inhibiteurs de bêta-lactamases montrent un effet inoculum plus prononcé que les autres membres de cette classe (156,157). ces antibiotiques sont très largement utilisés pour traiter de nombreuses infections, des plus bénignes aux plus sévères et sont recommandées dans le traitement du sepsis (Surviving sepsis campaign) (49).

Ces antibiotiques ont une large marge thérapeutique, les effets indésirables étant principalement une neurotoxicité (66,158) (abaissement du seuil épiléptogène et sédation) et une toxicité rénale par cristallurie lors d'utilisation de fortes posologies (159). Néanmoins, nous allons voir au travers de ce travail que la variabilité pharmacocinétique de cette classe

d'antibiotique représente un frein à sa bonne utilisation en réanimation car pouvant donner lieu en un sous ou surdosage en antibiotique dans près de 50% des cas en réanimation (160).

Loin de se vouloir exhaustive, la partie précédente nous a permis de résumer les différents mécanismes pouvant aboutir à l'altération pharmacocinétique des anti-infectieux en réanimation. Ici, nous nous focaliserons particulièrement sur la variabilité des bêta-lactamines en réanimation au travers d'une revue de la littérature. Ce travail est une étude ancillaire d'un projet collaboratif entre la société française d'anesthésie-réanimation et de la société française de pharmacologie et thérapeutique qui a permis la publication de recommandations de pratiques professionnelles sur l'utilisation des bêta-lactamines en réanimation couvrant la variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines en réanimation, les relations PK/PD, les modalités d'administration et de suivi thérapeutique pharmacologique <https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/> (161).

2.3.2 Résumé de l'article

L'utilisation des antibiotiques est très commune chez les patients hospitalisés en soins critiques et les bêta-lactamines sont largement utilisés dans ce contexte. Ces patients présentent de nombreuses caractéristiques (ex : sepsis, insuffisance rénale ou à l'inverse, une clairance rénale augmentée ; présence d'épuration extra-rénale) qui peuvent altérer la pharmacocinétique (PK) des bêta-lactamines comparativement aux patients non-réanimatoires. Cette revue narrative a pour but d'identifier de récentes études quantifiant la variabilité du volume de distribution et de la clairance des bêta-lactamines et d'en isoler ces principales covariables. Soixante-dix études, publiées entre 2000 et 2018 ont été retenues. Les données relatives à la variabilité du volume de distribution et de la clairance furent retrouvées pour 5 pénicillines, 3 inhibiteurs de bêta-lactamases, 6 céphalosporines et 4 carbapénèmes. Les données confirment des changements spécifiques dans les paramètres PK ainsi qu'une importante variabilité chez les patients de réanimation versus non-réanimatoires. Les principales limites sont liées au faible nombre de patients inclus dans les études et à une méthodologie pharmacocinétique parfois non-optimale. Le suivi thérapeutique des bêta-lactamines semble constituer la meilleure approche pour gérer cette variabilité en pratique clinique

2.3.3 *Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review*

Article publié dans *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* (Impact Factor 2018 : 2.73)
sous la référence :

Boidin C, Moshiri P, Dahyot-Fizelier C, Goutelle S, Lefeuvre S. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Sep 9.



Review article

Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review[☆]



Clément Boidin^{a,b}, Parastou Moshiri^c, Claire Dahyot-Fizelier^{d,e}, Sylvain Goutelle^{a,b,f,*}, Sandrine Lefeuvre^c

^a Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital Pierre Garraud, Service pharmacie, 136, rue du Commandant Charcot, 69005 Lyon, France

^b Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Bât. Grégor Mendel, 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

^c CHR d'Orléans, Laboratoire de Biochimie, 14, avenue de l'hôpital, 45100 Orléans, France

^d CHU de Poitiers, Service d'Anesthésie-Réanimation, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^e Université de Poitiers, UMR 1070, 6, rue de la Milétrie, 86073 Poitiers, France

^f Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon, 8, avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:
Available online 9 September 2019

Keywords:
Antibacterial agents
Beta-lactams
Intensive care units
Pharmacokinetics

ABSTRACT

The use of antibacterial drugs is very common in critically ill patients and beta-lactam agents are widely used in this context. Critically ill patients show several characteristics (e.g., sepsis, renal impairment or conversely augmented renal clearance, renal replacement therapy) that may alter beta-lactam pharmacokinetics (PK) in comparison with non-critically ill patients. This narrative literature review aims to identify recent studies quantifying the variability of beta-lactams volume of distribution and clearance and to determine its main determinants. Seventy studies published between 2000 and 2018 were retained. Data on volume of distribution and clearance variability were reported for 5 penicillins, 3 beta-lactamase inhibitors, 6 cephalosporins and 4 carbapenems. Data confirm specific changes in PK parameters and important variability of beta-lactam PK in critically ill patients. Renal function, body weight and use of renal replacement therapy are the principal factors influencing PK parameters described in this population. Few studies have directly compared beta-lactam PK in critically ill versus non-critically ill patients. Conclusions are also limited by small study size and sparse PK data in several studies. These results suggest approaches to assess this PK variability in clinical practice. Beta-lactam therapeutic drug monitoring seems to be the best way to deal with this issue.

© 2019 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	88
2. Methods	88
3. Results	89

[☆] This work has been presented in part during the annual meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics, Toulouse, 12–14 June 2018.
Abbreviations: ARC, augmented renal clearance; BW, body weight; Cl, total body clearance; Cl_{cr}, creatinine clearance; (C)RRRT, (continuous) renal replacement therapy; CVVH, continuous veno-venous haemofiltration; CVVHD, continuous veno-venous haemodialysis; CVVHDF, continuous veno-venous haemodiafiltration; ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation; EDD, Extended daily dialysis; GFR, glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; PK, pharmacokinetics; Qd, dialysis flow rate; SCr, Serum creatinine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; t_{1/2}, Half-life; TDM, therapeutic drug monitoring; Vd, volume of distribution; UFR, ultra-filtration rate; %T_{>MIC}, percentage of time during which free antibacterial concentration are above the bacterial minimal inhibitory concentration.

* Corresponding author.
E-mail addresses: clement.pharm@gmail.com (C. Boidin), parastou.moshiri@chr-orleans.fr (P. Moshiri), Claire.Dahyot-fizelier@chu-poitiers.fr (C. Dahyot-Fizelier), sylvain.goutelle@chu-lyon.fr (S. Goutelle), sandrine.lefeuvre@chr-orleans.fr (S. Lefeuvre).

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.07.016>
2352-5568/© 2019 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

4.	Discussion	104
4.1.	Alterations in volume and mechanisms of distribution	104
4.2.	Changes in clearance	105
4.3.	Effect of RRT on beta-lactams PK	105
4.4.	Therapeutic drug monitoring as a potentially useful approach to control PK variability	105
5.	Conclusion	106
	References	106

1. Introduction

The use of antibacterials in intensive care units (ICUs) is very common. A wide European multicentre study reported antibacterial use in 64% of ICU patient admissions [1]. Beta-lactams are widely used antibacterials in ICU, as they are usually active against a broad range of bacteria including Gram positive and negative species. The use of antibacterials in ICUs is made difficult due to the large variability of their pharmacokinetic (PK) parameter, and the various sources of this variability. Antimicrobial drug dosing in such setting is challenging, and dosing approaches based on patients' covariates only (e.g., body weight, renal function) have shown limitations in the ability to achieve therapeutic concentrations [2–4].

The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) associated with sepsis, use of IV fluids, use of inotropic drugs, specific lesions (burns, pancreatitis, peritonitis...) or organ failures (shock, renal dysfunction...) and the use of particular organ support procedures (mechanical ventilation, extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO), renal replacement therapies) can significantly alter drug PK in ICUs, including some antibacterials [4,5].

Changes in PK parameters appear to be more pronounced in hydrophilic antibacterials (beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides) than in lipophilic agents. Indeed, these changes in patient's haemodynamic and thus water distribution can drastically alter hydrophilic antibacterials classes as beta-lactams [5]. In general, for beta-lactams, a significant increase of their Vd in comparison with non-critically ill patients has been reported [6]. Drug clearance, which depends mainly on renal function for most beta-lactams, can also be increased in case of sepsis without acute kidney injury [7]. An increase in the glomerular filtration rate can be explained by several factors in ICU patients, including the renal effect of SIRS and the use of renally active agent (IV fluids, inotropic drugs) and lead to an accelerated elimination of drugs. This phenomenon, also known as augmented renal clearance (ARC) has been defined by creatinine clearance (Cl_{Cr}) > 130 mL/min/1.73m² [8,9]. Conversely, beta-lactams CI can be dramatically reduced in case of renal failure [10]. Renal replacement therapy (RRT) can be used to compensate renal impairment and may sometimes restore normal value of antibacterial CI [10,11].

In consequence to these PK alterations, the DALI international multicentre study conducted in more than 300 patients has well illustrated the beta-lactam PK variability in ICUs [12]. A very large variability in drug plasma concentration has been described for 8 beta-lactams (amoxicillin, ampicillin, cefazolin, cefepime, ceftriaxone, doripenem, meropenem and piperacillin) with up to 100-fold variation in drug levels at a given time between patients, despite similar drug dosages. This study also shown the influence of this variability on the clinical response, as underexposure has been associated with a reduced probability of favourable response to antibacterial therapy. Drug levels for time-dependent antimicrobials as beta-lactams are directly linked with clinical cure. In their review, Sime et al. have also shown variable pharmacodynamic target attainment rates [13]. These works have highlighted the needs of beta-lactam therapeutic drug monitoring (TDM) to

improve efficacy rates, but this practice is not widespread for beta-lactams.

It is therefore desirable for clinicians to know the extent of PK variability of beta-lactams in ICU patients and identify its main factors, in order to better dose and monitor those antibacterials in this setting. The aims of this narrative literature review were to report updated data on the variability of beta-lactams clearance and volume of distribution in critically ill patients, and to identify the main determinants of this variability.

2. Methods

The aim was to report the variability of beta-lactams Vd and CI in critically ill patients. Drug concentration was not considered as the most relevant criterion to quantify PK variability as drug concentrations depend on drug dose, dose interval, dosing history (achievement of steady-state) and chosen sampling times, which are not standardised and highly variable in ICUs.

A literature research was conducted in Pubmed with the following research terms (Medical Subject Headings (MeSH) terms were used when possible):

("Beta-Lactams" OR "Penicillins" OR "Cephalosporins" OR "Carbapenems") AND ("Pharmacokinetics" OR "Pharmacodynamics") AND ("Critical Illness" OR "Critical Care" OR "Intensive Care Units") AND (("2000/01/01"[PDAT]: "2018/03/01"[PDAT]) AND "humans").

Research period was limited from 01/01/2000 to 01/03/2018. Papers written in other languages than English were excluded.

All references retrieved from Pubmed were then analysed. Only studies describing the antibacterial PK in critically ill adult patients treated for prophylactic or curative purpose were selected. Studies performed in patients undergoing RRT were identified and examined specifically.

Were excluded studies without original patient data (editorials, literature reviews, simulation-only studies), studies on drugs other than beta-lactams, and studies that did not report CI or Vd values. Relevant studies identified from articles' list of references but not from our Pubmed search were also taken into account.

The following items were retrieved:

- study design;
- average PK parameters values (mean or median) for Vd, CI;
- PK parameters variability expressed by standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), interquartile interval range (IQR), 95% confidence interval (CI 95%), range between subject variability (BSV) or between occasion variability (BOV);
- population characteristics: number of patients included in the PK analysis and number of concentrations measured, age, body weight (BW), creatinine clearance (Cl_{Cr}), specific patient characteristics (e.g. surgery, burns);
- drug dosing regimen;
- PK parameter estimation method (Non-compartmental or population PK analysis);
- methods used for covariate analysis.

In order to assess the review quality, we used the SANRA scale for narrative review that has been published recently [14].

For patients without renal replacement therapy, volume of distribution and Cl mean or median values and variability were then standardised to build summary plots for each drug. Means and SD (as reported or calculated from CV) were used whenever available. When the mean value was not reported, the median was used instead. When SD or CV values were not reported, the available measure of variability was used and identified. Cl and Vd units were reported in L/h and L respectively and extrapolated for a median BW of 70 kg when Vd or Cl were expressed in L/kg or L/h/kg. In addition, we retrieved Vd and Cl values from PK studies performed in healthy adults and used them as references (Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics* [15] and other references: [16–29]) for comparison with values from critically ill patients.

3. Results

oFig. 1 (flow chart) displays reference selection process, main results of which are shown in Tables 1 and 2. Table 1 summarises 42 studies performed in ICU patients not focusing on RRT [30–73], while Table 2 presents data on patients under RRT from 28 studies [10,74–100]. Vd and Cl variability data were reported for 5 penicillins (amoxicillin, ampicillin, flucloxacillin, piperacillin and temocillin), 3 beta-lactamase inhibitors (clavulanic acid, sulbactam, tazobactam), 6 cephalosporins (cefazolin, cefepime, ceftazidime, ceftriaxone and cefuroxime) and 4 carbapenems (doripenem, ertapenem, imipenem and meropenem).

Most studies were conducted on small patient populations with a mean of 14.7 (range: 5–56) patients per study for patients without renal replacement therapy and 12.5 (range: 6–68) in studies with RRT. Only a few have directly compared antibacterial

PK in critically ill and non-critically ill patients or healthy volunteers ($n = 4/70$) [35,49,53,69].

The review score provided by the SANRA checklist was 10/12 points.

In patients without RRT, some of them used sparse PK sampling design ($n = 5/42$ with ≤ 3 concentration per patient) [32,33,41,61,63] and/or data collected in routine therapeutic drug monitoring ($n = 3/42$) [32,33,68], which may alter precision of PK parameter estimation. Almost half of studies ($n = 20/42$) have used reference approach for covariate analysis (population PK) although all studies that investigate covariates found significant ones influencing PK parameters ($n = 15/42$).

Figs. 2–4 display Vd and Cl averages values and variability for penicillins and beta-lactamase inhibitors, cephalosporins, and carbapenems, respectively, and a comparison with values from healthy adults. For a given beta-lactam drug, important variability of PK parameters was reported between ICU patients, but also between ICU studies. In studies from patients without RRT, Vd were increased by more than 10% in 40 cases (considering that some studies have evaluated multiple drugs) while 7 described decreased Vd by more than 10% comparing to reference values in healthy volunteers. Clearance increased in 16 cases and also decreased in 15 other occasions. Significant PK alterations were confirmed in two studies that performed a direct comparison of critically ill patients with healthy volunteers. Piperacillin Vd was reported statistically increased compared to healthy controls (40.7 L vs. 9.6 L) with also significant change in drug tissue distribution [35]. In the other study, imipenem Cl was significantly decreased compared with volunteers (6.3 ± 0.8 L/h vs. 13.3 ± 1.4 L/h), which can be explained by subnormal serum creatinine in ICU patients, with same results considering tissue distribution [69]. Altogether, this illustrates the important heterogeneity of patients treated

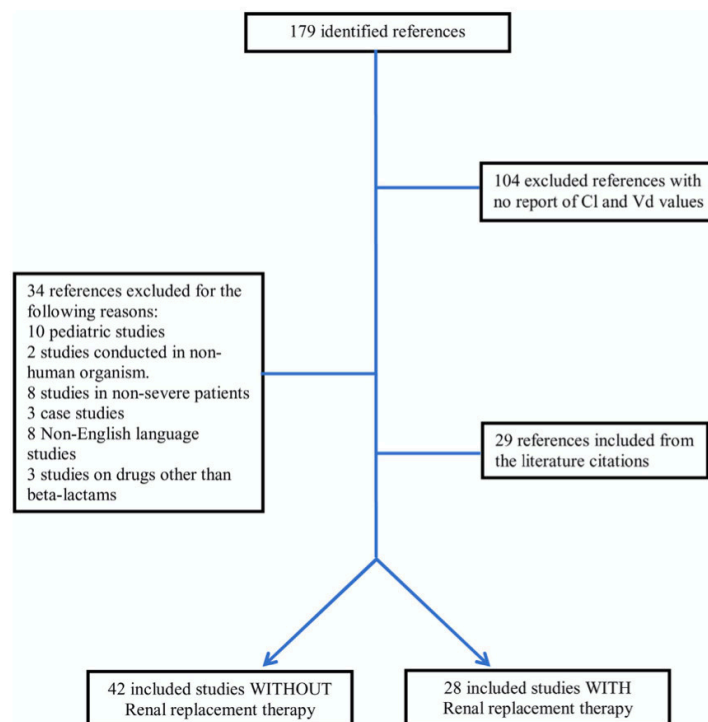


Fig. 1. Flow-chart of literature analysis.

Table 1
Beta-lactam pharmacokinetic parameters in critically ill patients without renal replacement therapy.

Antibacterial	Vd ^a	Cl ^a	Patient characteristics ^b	Dosing regimens	PK parameter estimation	Studied covariates (analysis)	Study type	Significant covariate	References
Penicillins									
PENICILLINS									
Amoxicillin									
	Mean (CI 95%) (L) Vd1 = 13.5 (10.2–17.7) Vd2 = 14.1 (11.7–27.7)	Mean (CI 95%) (L/h) 10.3 (8.6–12.6)	Med (IQR) n = 13 (104) Age = 62 (58–72) years BW = 75 (70–79) kg Cl _{Cr} = 102 (50–157) mL/min	1 g/6 h if Cl _{Cr} ≥ 30 mL/min. 1 g/8 h if Cl _{Cr} < 30 mL/min.	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Cl _{Cr} , age, gender, BW, APACHE II and SOFA scores (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _{Cr}	[30]
Flucloxacillin									
	Total drug: Med (L) (IQR) Vd = 20.0 (12.45–27.2) Free drug: Mean (L) (CI 95%) Vd1 = 49.7 (41.2–57.1) Vd2 = 64.9 (9.6–185.5) Med (IQR) (L/kg) ECMO: 0.33 (0.26–0.46) No ECMO: 0.31 (0.21–0.41)	Total drug: Med (L/h) (IQR) 9.01 (8.68–17.55) Free drug: Mean (L/h) (CI 95%) 97.4 (45.9–148.4) Med (IQR) (mL/min) ECMO: 156 (91–213) No ECMO: 134 (47–179)	Med (IQR) n = 10 (67) Age = 62.5 (47.8–68.8) years BW = 90 (85–110) kg Cl _{Cr} = 122 (109–148.5) mL/min	1 g/6 h (n = 3) 2 g/6 h (n = 2) 2 g/4 h (n = 5)	NCA for total drug. Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, BW, BMI, LBW, SOFA and APACHE II scores, SCr, u-Cl _{Cr} , albumin, bilirubin	Prospective Descriptive	Cl _{Cr} , BMI	[31]
Piperacillin									
	Med (IQR) (L/kg) ECMO: 0.33 (0.26–0.46) No ECMO: 0.31 (0.21–0.41)	Med (IQR) (mL/min) ECMO: 156 (91–213) No ECMO: 134 (47–179)	Med (IQR) n = 14 (28) ECMO: n = 14 (28) Age = 44 (34–53) years BW = 63 (50–70) kg Cl _{Cr} = 97 (40–141) mL/min No ECMO: n = 41 (82) Age = 50 (31–57) years BW = 69 (60–75) kg Cl _{Cr} = 90 (45–163) mL/min	4 g/6 h if Cl _{Cr} > 51 mL/min 4 g/8 h if Cl _{Cr} 10 to 50 mL/min 4 g/12 h if Cl _{Cr} < 10 mL/min 4 g/6 h daily dose if RRT	NCA	NA	Retrospective Controlled	NA	[32]
Piperacillin									
	Med (IQR) (L/kg) Cirrhosis: 0.11 (0.03–0.16) No Cirrhosis: 0.12 (0.04–0.26)	Med (IQR) (mL/min) Cirrhosis: 24 (16–41) No Cirrhosis: 39 (28–62)	Med (IQR) n = 16 (32) Age = 56 (46–59) years BW = 70 (60–81) kg Cl _{Cr} = 52 (36–60) mL/min No Cirrhosis: n = 16 (32) Age = 62 (54–68) years BW = 70 (60–81) kg Cl _{Cr} = 47 (29–87) mL/min 42% of the whole population under CRRT	Med (range) total daily doses = 16 (12–16) g	NCA	Comparison between two groups (Mann–Whitney test)	Retrospective Controlled	Cl _{Cr} , Cirrhosis	[33]
Piperacillin									
	Med (CV) (L/70kg) Vd1 = 24.0 (45.4%) Vd2 = 8.1 (0% (fixed value))	Med (CV) (L/h/70 kg) 9.97 (51.5%)	Med (range) or Mean ± SD Age = 63 ± 13 years BMI = 24.8 ± 4.8 kg/m ² Cl _{Cr} = 56 (13–164) mL/min Other characteristics were from another study for 4 beta-lactams [121]	4 g/6 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Vd _{AMK} , Cl _{AMK} , Cl _{HAMK} , CG-8 _{HAMK} , Vd _{HAMK} , Cl _{HAMK}	Prospective Descriptive	Cl _{Cr} , Cl _{AMK} , CG-8 _{HAMK} , Vd _{HAMK} , Cl _{HAMK}	[34]
Piperacillin									
	Mean (CV) (L) Patients: 40.7 (21.4%) Healthy volunteers: 9.6 (18.75%)	Mean (CV) (mL/min) Patients: 136 (24.3%) Healthy volunteers: 131 (11.4%)	Mean ± SD Patients: n = 6 (72) Mechanical ventilation Age = 64 ± 7 years BW = 71.9 ± 4.9 kg SCr = 18 ± 0.3 mg/dL Healthy volunteers: n = 6 (72) Age = 66 ± 3 years BW = 76 ± 5 kg SCr = 1.06 ± 0.06 mg/dL	Single dose of 4g	NCA with Kinetica software	Comparison between two groups (Wilcoxon test)	Prospective Controlled	Vd _i , Patients/Controls	[35]

Table 1 (Continued)

Antibacterial	Vd ^a	CI ^a	Patient characteristics ^b	Dosing regimens	PK parameter estimation	Studied covariates (analysis)	Study type	Significant covariate	References
Penicillins									
Temocillin	Mean ± SD (L) Vd1 = 14 ± 2.51 Vd2 = 21.7 ± 4.5	Mean ± SD (L/h) 3.69 ± 0.46	Mean ± SD n = 11 (70) Age = 65 ± 15 years BW = 68 ± 12 kg Cl _{Cr} = 82 ± 48 mL/min	6 g/8 h if Cl _{Cr} ≥ 50 mL/min 3 g/8 h if Cl _{Cr} < 50 mL/min 1.5 g/8 h if Cl _{Cr} < 30 mL/min 0.75 g/8 h if Cl _{Cr} < 10 mL/min	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	NA	Prospective Descriptive	NA	[36]
	Mean (CV) (L) 14.13 (6.1%)	Mean (CV) (mL/min) 40.7 (15.9%)	Mean ± SD n = 6 (60) Nosocomial pneumopathies Age = 56 ± 9 years Cl _{Cr} = 94 ± 11 mL/min	2 g/12 h	One compartment model with WinNonMix software (Pop-PK)	NA	Prospective Descriptive	NA	[37]
BETA-LACTAMASE INHIBITORS									
Clavulanic Acid	Mean (CI 95%) (L) Vd1 = 8.1 (6.8–9.9) Vd2 = 14.7 (8.4–63.1)	Mean (CI 95%) (L/h) 9.4 (6.3–12.9)	Med (IQR) n = 13 (104) Age = 62 (58–72) years BW = 75 (70–79) kg Cl _{Cr} = 102 (50–157) mL/min	200 mg/6 h if Cl _{Cr} ≥ 30 mL/min. 200 mg/8 h for patients with Cl _{Cr} < 30 mL/min.	Two-compartment models with NONMEM software (Pop-PK)	Cl _{Cr} , age, gender, weight, APACHE II and SOFA scores (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _{Cr}	[30]
CEPHALOSPORINS									
Cefazolin	Mean (CV) (L) 4.04 (38%)	Mean (CV) (L/h) 3.92 (34.1%)	Med (range) n = 30 (360) Age = 37 (19–65) years BMI = 28.1 (20.2–47.5) kg/m ² Cl _{Cr} = 163 (50–253) mL/min Med (range) or Mean ± SD n = 19 (133) Age = 63 ± 13 years BMI = 24.8 ± 4.8 kg/m ² Cl _{Cr} = 40 (13–150) mL/min Other characteristics were from another study for 4 beta-lactams [121]	1 g single dose	Three-compartment model with Pmetrics software (Pop-PK)	Biologically plausible demographic and clinical characteristics (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _{Cr} Vd: BW and albuminemia	[38]
Cefepime	Med (CV) (L/70kg) 17.8 (39.2%)	Med (CV) (L/h/70kg) 6.77 (47.1%)	Med (range) n = 12 (60) Febrile neutropenia Age = 57 (52–67) years BW = 82 (74.5–90) kg Cl _{Cr} = 72 (66–88) mL/min/1.73m ²	2 g/8 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Vd _{AMK} , Cl _{AMK} , Cl _{HAMK} , Cl _{AMK} , Cl _{HAMK} , Cl _{AMK} , Cl _{HAMK} (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _{Cr} Vd: Vd _{AMK} , Cl _{HAMK}	[34]
Cefepime	Med (IQR) (L) 34 (24.8–42.7)	Med (IQR) (L/h) 8.7 (6.8–10.8)	Med (IQR) n = 12 (60) Febrile neutropenia Age = 57 (52–67) years BW = 82 (74.5–90) kg Cl _{Cr} = 72 (66–88) mL/min/1.73m ²	2 g/8 h	NCA with PK-Solver software	NA	Prospective Descriptive	NA	[39]
Cefepime	Mean ± SD (L/kg) 0.413 ± 0.12	Mean ± SD (L/h/kg) 0.13 ± 0.08	Med (range) n = 21 (94) Age = 55 (22–81) years BW = 68 (40–120) kg Cl _{Cr} = 96 (12–167) mL/min	2 g/12 h if Cl _{Cr} ≥ 50 mL/min 2 g/24 h or 2 g/36 h if Cl _{Cr} < 50 mL/min	NCA with PK-Solver software on 11 steady state profiles	BW, haemodynamic parameters, SAPS II score, SCR, creatinine, Cl _{Cr} , urea, proteins, albumin, lactate, blood gases, sodium potassium, ALAT, ASAT, prothrombin time and haemoglobin (Linear regression)	Prospective Descriptive	Cl _{Cr} Elimination constant: Cl _{Cr} and Albumin Vd: Haemoglobin	[40]
Cefepime	Mean ± SD (L/kg) 0.26 ± 0.19	Mean ± SD (L/h) 7.6 ± 3.3	Mean ± SD n = 26 (72) Age = 57 ± 21 years BW = 84 ± 23 kg Cl _{Cr} = 101 ± 41 mL/min	2 g/8 h	Two-compartment model with USC-Pack software (Pop-PK)	age, gender, ethnicity, BW, APACHE II score and Cl _{Cr} (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _{Cr} Vd: BW	[41]

Table 1 (Continued)

CEPHALOSPORINS											
Cefepime	Mean (CV) (L) Vd1 = 20.9 (60%) Vd2 = 17.95 (49%)	Mean (CV) (L/h) 8.24 (45%)	Mean \pm SD n = 34 (320) Age = 50 \pm 20 years BW = 71.5 \pm 9.4 kg Cl _{Cr} = 123 \pm 55 mL/min	2g/12h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, gender, BW, height, body temperature, serum creatinine, Cl _{Cr} , proteins, urea, leukocyte counts, haemoglobin, CRP, phospholipase A2, SAPS scores, use of furosemide and catecholamines (LRT)	Prospective Descriptive	Cl: SCr Vd: BW	[42]		
Cefepime	Mean (CV) (L) Vd1 = 5.74 (61%) Vd2 = 9.57 (42%) Vd3 = 7.3 (0% (fixed value))	Mean (CV) (mL/min) 108.5 (61%)	Mean n = 13 (312) Age = 60 years BW = 75 kg Cl _{Cr} = 118.3 mL/min	2 g/12 h	Three-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, BW, serum creatinine, u-Cl _{Cr} , Cl _{Cr} and APACHE II scores (LRT)	Prospective Descriptive	Cl: u-Cl _{Cr}	[43]		
Cefepime	Mean (CV) (L) Day 1: 23 (2.7%) Day 3–6: 24 (33.3%)	Mean (CV) (mL/min) Day 1: 113 (35.4%) Day 3–6: 127 (33.1%)	Med (IQR) or Mean \pm SD n = 12 (144) Age = 55 (34–75) years Day 1: Cl _{Cr} = 115 \pm 41 mL/min Day 3–6: Cl _{Cr} = 120 \pm 42 mL/min	2 g/12 h	NCA with WinNonlin software	Age, gender, APACHE II scores, Cl _{Cr} (linear regression)	Prospective Descriptive	Cl: Cl _{Cr}	[44,45]		
Cefepime	Mean (CV) (L/kg) Day 1: 0.36 (27.8%) Day 3: 0.35 (28.6%)	Mean (CV) (mL/min) Day 1: 152 (16.4%) Day 3: 133 (21.9%)	Mean \pm SD n = 6 (48) Serious burn patients Age = 39.8 \pm 11.3 years BW = 72.1 \pm 11 kg Cl _{Cr} = 123 \pm 26 mL/min	2 g/12 h	NCA with Siphar software	Comparison between PK parameters at Day 1 and Day 3 (Student's t test)	Prospective Descriptive	NA	[46]		
Cefpirome	Mean (CI 95%) (L) Vd1 = 9.04 (6.99–11.2) Vd2 = 4.59 (3.41–7.1) Vd3 = 1.39 (fixed value)	Mean (CI 95%) (L/h) 7.54 (6.11–10.6)	Med (range) or Mean \pm SD n = 12 (144) Age = 41 (18–70) years BW = 78 (64–128) kg u-Cl _{Cr} = 140 (62–252) mL/min	2 g/12 h	Three-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, BW, APACHE II scores, u-Cl _{Cr} (LRT)	Prospective Descriptive	Cl: u-Cl _{Cr} Vd1: BW	[47]		
Cefpirome	Mean (CV) (L) Day 1: 26 (30.8%) Day 3–6: 24 (37.5%)	Mean (CV) (mL/min) Day 1: 147 (38.8%) Day 3–6: 138 (42%)	Med (range) or Mean \pm SD n = 13 (156) Age = 41 (18–70) years Day 1: Cl _{Cr} = 146 \pm 60 mL/min Day 3–6: Cl _{Cr} = 143 \pm 58 mL/min	2 g/12 h	NCA with WinNonlin software	Age, BW, gender, APACHE II scores, u-Cl _{Cr} (linear regression)	Prospective Descriptive	Cl: u-Cl _{Cr}	[44,48]		
Cefpirome	Mean (CV) (L) Patients: 25.9 (27.4%) Healthy volunteers: 14.6 (8.9%)	Mean (CV) (mL/min) Patients: 75 (14.7%) Healthy volunteers: 78 (10%)	Mean \pm SD Patients: n = 12 (120) Mechanical ventilation Age = 67 \pm 2 years BW = 76 \pm 4 kg SCR = 12 \pm 0.2 mg/dL Healthy volunteers: n = 6 (78) Age = 65 \pm 3 years BW = 77 \pm 5 kg SCR = 11.1 \pm 0.1 mg/dL	Single dose of 2 g	NCA with Kinetica software	Comparison between two groups (Mann-Whitney test)	Prospective Controlled	NA	[49]		
Ceftazidime	Med (CV) (L/70kg) Vd1 = 26.3 (63.0%) Vd2 = 14.9 (42.2%)	Med (CV) (L/h/70kg) 3.91 (58.5%)	Med (range) or Mean \pm SD Age = 63 \pm 13 years BMI = 24.8 \pm 4.8 kg/m ² Cl _{Cr} = 58 (15–145) mL/min Other characteristics were from another study for 4 beta-lactams [121]	2 g/8 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Vd _{AMK} , Cl _{AMK} , Cl _{HAMK} , C _{6-8hAMK} , C _{6-8hAMK} , C _{1hAMK} , C _{6-8hAMK}	Prospective Descriptive	Cl: Cl _{AMK} , C _{6-8hAMK} Vd: Vd _{AMK} , Cl _{HAMK}	[34]		

Table 1 (Continued)

CEPHALOSPORINS		Mean (CV) (L/kg)	Mean (CV) (mL/min/kg)	Mean ± SD	Continuous infusion:	One compartment model	NA	Prospective Randomised	NA	[50]
Cefazidime	Continuous infusion:	NA	Continuous infusion: 2.45 (31%)	Polytraumatised patients n = 17 (204)	Loading dose of 2 g followed by 60 mg/kg/24 h	with ADAPT-II software (Pop-PK)	NA	Prospective Randomised	NA	[50]
	Intermittent infusion:	0.32 (43.75%)	Intermittent infusion: 2.33 (45.5%)	Age = 33.5 ± 12.5 years BW = 85.8 ± 17.5 kg Cl _{cr} = 96.8 ± 23.3 mL/min	Intermittent infusion: 2 g/8 h					
Cefazidime	Med (range) (L/kg)	Continuous infusion: 0.49 (0.24–0.57)	Med (range) (L/h/kg)	Age = 36.1 ± 12.8 years BW = 79.9 ± 18.1 kg Cl _{cr} = 96.8 ± 21.6 mL/min	Continuous infusion: loading dose of 12 mg/kg followed by: 4 mg/kg/24 h	One compartment model with WinnNonlin software (Pop-PK)	Comparison between two groups (Mann-Whitney) and Cl _{cr} (linear regression)	Prospective Randomised	Cl _{cr} Cl _{cr} and infusion settings	[51]
	Intermittent infusion:	0.45 (0.25–0.57)	Intermittent infusion: 0.027 (0.005–0.159)	Med (IQ8) Septicemic melioidosis Continuous infusion: n = 10 (140) Age = 48 (29–58) years BW = 48 (40–64) kg Cl _{cr} = 38 (5–69) mL/min	Intermittent infusion: 40 mg/kg/8 h					
Cefazidime	Mean (range) (L/kg)	Continuous infusion: NA	Mean (range) (mL/min)	Age = 43 (27–73) years BW = 50 (45–65) kg Cl _{cr} = 23 (8–94) mL/min	Continuous infusion: Loading dose of 1 g followed by 4.5 g/24 h if Cl _{cr} ≥ 50 mL/min	NCA with MWPharm software	Comparison between two groups (Mann-Whitney test)	Prospective Randomised	NA	[52]
	Intermittent infusion:	Day 2: 0.28 (0.15–0.44) Day 4: 0.24 (0.15–0.34)	Continuous infusion: 1.48(3) Day 2: 68.33 (23.3–148.3) Day 4: 70 (26.7–128.3)	Post-surgical peritonitis Continuous infusion: n = 12 (144) Age = 62 (46–76) years Cl _{cr} = 93 (36–215) mL/min	Intermittent infusion: 1 g/24 h if Cl _{cr} < 30 mL/min			Descriptive (n = 6) Continuous infusion then randomised (n = 6/6 intermittent infusion/continuous)		
Ceftriaxone	Total drug:	0.18 (0.11–0.29)	Med (range) (mL/min)	Age = 64 (42–87) years Cl _{cr} = 106 (59–160) mL/min	0.67 g/8 h if Cl _{cr} < 50 mL/min 0.33 g/8 h if Cl _{cr} < 30 mL/min	NCA using free concentrations with Siphar software	Comparison between two groups (Mann-Whitney test), linear regression with Albumin levels and PK parameters	Prospective Controlled	Vd (Total and free drug): Hypoalbuminemia vs Controls	[53]
	Healthy volunteers:	0.15 (0.13–0.22)	Patients:	Post-surgical + Hypoalbuminemia Age (18–60) years Cl _{cr} ≥ 60 mL/min	2 g/24 h				Vd (Total drug): Albumin level Hypoalbuminemia vs Controls	
Ceftriaxone	Free drug:	1.1 (0.7–1.9)	Healthy volunteers:	Age and BW similar at ±SD < 5 and CV < 20% (age and ideal BW)	2 g/24 h	NCA with Kinetics software	Comparison between two groups (Mann-Whitney test), linear regression with albumin and Cl _{cr} (linear regression)	Prospective Descriptive	Cl _{cr} Cl _{cr}	[54]
	Mean (CV) (L)	22.4 (31.7%)	Mean (CV) (mL/min)	n = 11 (209) Age = 45 ± 16 years BW = 62 ± 13 kg Cl _{cr} = 97.7 ± 49.6 mL/min	2 g/24 h	NCA with WinnNonlin software	Comparison between two groups (Mann-Whitney test), linear regression with albumin and Cl _{cr} (linear regression)	Prospective Descriptive	Total drug: Cl _{cr} Cl _{cr} and Cl _{hook} Total drug: Cl _{cr} and Cl _{hook}	[55]

Table 1 (Continued)

CEPHALOSPORINS		Med (range) (L)	Med (CV) (L/h)	Med (range)	2 g/24 h (n=41) 1 g/24 h (n=5) 2 g/12 h (n=1) 2 g/8 h (n=1)	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, BW, SCr, measured Cl _c , bilirubin, albumin, hematoct. SOFA, SAPS II, sepsis severity, daily fluid intake, use of catecholamine, RRT (n=12) and ventilation (linear regression)	Prospective Descriptive	Cl _c , Cl _{cr}
Ceftriaxone	Med (range) (L) 19.5 (6.48–35.2)	Med (CV) (L/h) 0.88 (48%)	Med (range) n=56 (709) Age=68 (35–86) years Cl _c = (5.5–214) mL/min	2 g/24 h (n=41) 1 g/24 h (n=5) 2 g/12 h (n=1) 2 g/8 h (n=1)	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, BW, SCr, measured Cl _c , bilirubin, albumin, hematoct. SOFA, SAPS II, sepsis severity, daily fluid intake, use of catecholamine, RRT (n=12) and ventilation (linear regression)	Prospective Descriptive	Cl _c , Cl _{cr}	
Cefuroxime	Med (CI 95%) (L) Vd1 = 10.5 (8.8–12.9) Vd2 = 12.0 (9.3–14.6)	Med (CI 95%) (L/h) 9 (8–10.1)	Med (range) n=20 (160) Age=69 (26–85) years BW=80 (65–100) kg Cl _c =57 (10–304) mL/min	1.5 g/8h if Cl _c ≥ 20 mL/min 0.75 g/8 h if Cl _c < 20 mL/min	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Cl _c , albumin, age, gender, BW, APACHE II SOFA scores (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _c , Cl _{cr}	
CARBAPENEMS		Mean ± SD (L/kg)	Mean ± SD (L/h)	Mean (range)	0.5 g/8 h	NCA using Taylor series expansion method for parameter estimation	NA	Prospective Randomised	NA
Doripenem	0.30 ± 1.66	24.9 ± 1.64	n=11 (220) Age=50 (25–80) years BW=57.7 (40–75) kg Cl _c =119.7 (56–164) mL/min Med (IQR) n=12 (140) Age=52 (33–60) years BMI=22.9 (21.1–24.6) kg/m ² Cl _c =85 (49–118) mL/min	0.5 g/8 h	NCA using Taylor series expansion method for parameter estimation	NA	Prospective Randomised	NA	
Doripenem	Med (CI 95%) (L/70kg) Vd1 = 15.8 (10.5–22.0) Vd2 = 18.1 (12.2–26.6)	Med (CI 95%) (L/h) 70kg 9.9 (8.9–10.9)	Med (range) n=6 (29) Age=72.5 (47–85) years BW=77.5 (55–90) kg Cl _c =90 (46–137) mL/min Med (IQR) Continuous infusion; n=10 (30) Age=64 (50–71) years BW=72 (66–78) kg Cl _c =84 (64–99) mL/min Intermittent infusion: n=10 (30)	0.5 g/8 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	BW, Cl _c , and SOFA score (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _c , Cl _{cr}	
Ertapenem	Med (range) (L) Total drug: 19.2 (14.8–36.2) Free drug: 47.5 (30.4–71.0) Med (IQR) (L) Continuous infusion: 21.0 (19.8–22.6) Intermittent infusion: 15.1 (12.7–19.0)	Med (range) (L/h) Total drug: 2.56 (1.69–6.67) Free drug: 5.61 (3.84–15.1) Med (IQR) (L/h) Continuous infusion: 2.5 (2.1–3.3) Intermittent infusion: 2.2 (1.8–2.7)	Med (range) n=8 (80) Age=41 (21–56) years BW=60 (43–80) kg Cl _c =95 (50–158) mL/min Med (range) n=17 (221) VAP Age=63 (43–81) years BW=79.9 (59–100) kg Cl _c =93.8 (32.7–209.9) mL/min Med (IQR) n=15 (45) VAP Age=62 (49–70) years BW=66 (58–78) kg Cl _c =74 (66–109) mL/min	1 g/24 h	NCA with WinNonlin software	NA	Prospective Descriptive	NA	
Ertapenem	Med (range) (L) Total drug: 59.4 ± 85.7 Free drug: 89.9 ± 92.3 Mean (CV) (L) 14.8 (25.5%)	Mean (ml/min) Total drug: 200.5 ± 306.9 Free drug: 316.2 ± 374.3 Mean (CV) (ml/min) 43.2 (54.9%)	Med (range) n=17 (221) VAP Age=63 (43–81) years BW=79.9 (59–100) kg Cl _c =93.8 (32.7–209.9) mL/min Med (IQR) n=15 (45) VAP Age=62 (49–70) years BW=66 (58–78) kg Cl _c =74 (66–109) mL/min	1 g/24 h	NCA on free drug levels followed by 1 g/24 h intermittent infusion: 1 g/24 h	NA	Prospective Randomised	NA	
Ertapenem	Med (IQR) (L) 50.6 (40.3–56.7)	Med (IQR) (L/h) 4.4 (3.8–4.9)	Med (range) n=15 (45) VAP Age=62 (49–70) years BW=66 (58–78) kg Cl _c =74 (66–109) mL/min	1 g/24 h	NCA model with Siphar software	NA	Prospective Descriptive	NA	

Table 1 (Continued)

CARBAPENEMS		Mean (CV) (L)	Mean (CV) (mL/min)	n	1 g/24 h	NCA with Kinetika software	Prospective Descriptive	NA	[65]
Ertapenem	Mean (CV) (L) 17.6 (27.5%)	Mean (CV) (mL/min) 37.9 (49.9%)	n = 15 (15) Thoracotomy Mean Age = 61.8 ± 12.1 years Mean BW = 79.9 ± 11.7 kg Mean Cl _{cr} = 83.9 ± 37.9 mL/min	Continuous infusion: Loading dose of 1 g followed by 2 g/24 h Intermittent infusion: 1 g/8 h	NCA	Prospective Randomised	NA	[65]	
Imipenem	Mean (CV) (L) 12.2 (81.4%)	Mean (CV) (mL/min) 205 (34.1%)	Nosocomial pneumonopathies Continuous infusion: n = 10 (70) Age = 62 ± 16 years BW = 73 ± 8 kg Cl _{cr} = 122 ± 33 mL/min Intermittent infusion: n = 10 (70) Age = 59 ± 16 years BW = 78 ± 14 kg Cl _{cr} = 128 ± 35 mL/min	Continuous infusion: Loading dose of 1 g followed by 2 g/24 h Intermittent infusion: 1 g/8 h	Two-compartment model with USC Pack software (Pop-PK)	Prospective Randomised	Gender, age, BW, height, BSA and u-Cl _{cr} (LRT and CART)	Cl, Age, height, BW and BSA considering LRT Age and BSA considering CART	[66]
Imipenem	Mean (CV) (L) 25 (16.4%)	Mean (CV) (mL/min) 191 (27.3%)	Mean ± SD n = 10 (100) Age = 67 ± 19 years BW = 72 ± 15 kg Cl _{cr} = 61.17 ± 37.9 mL/min	1 g/8 h	NCA with Siphar software	Prospective Randomised	NA	[67]	
Imipenem	Mean ± SD (L/kg) 0.38 ± 0.04	Mean ± SD (mL/min) 272.8 ± 3.4	Mean ± SD n = 47 (118) Severe burn patients Age = 42.6 ± 17.5 years BW = 75.2 ± 11.5 kg SCR = 61 ± 42 µmol/L	Initial dose of 2 g/24 h and adaptation after TDM	Two-compartment model with Micropharm software (Pop-PK)	Retrospective Descriptive	Age, gender, BW, height, area of burn and SCR (LRT)	Cl, SCR	[68]
Imipenem	Mean ± SD (L) Patients: Vd1 = 5.7 ± 1.5 Vd2 = 12.8 ± 2.9 Healthy volunteers: Vd1 = 4.9 ± 1	Mean ± SD (L/h) Patients: 6.3 ± 0.8 Healthy volunteers: 13.3 ± 1.4	Med (IQR) Patients: n = 6 (48) Age = 63.5 (30–74) years BW = 83.8 (61–115) kg SCR = 2.23 (1.1–3.7) mg/dL Healthy volunteers: n = 5 Age (25–31) years	Patients: 0.5 g/6 h (n = 3) 0.5 g/8 h (n = 3) Healthy volunteers: Single dose of 0.5 g	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Prospective Controlled	Comparison between two groups (Student's test)	Cl, Patient vs Controls	[69]
Meropenem	Med (IQR) (L/kg) ECMO: 0.46 (0.26–0.92) no-ECMO: 0.60 (0.42–0.90)	Med (IQR) (mL/min) ECMO: 125 (63–198) no-ECMO: 144 (97–218)	Med (IQR) ECMO: n = 27 (54) Age = 44 (34–53) years BW = 63 (50–70) kg no-ECMO: n = 41 (82) Age = 50 (31–57) years BW = 69 (60–75) kg Cl _{cr} = 90 (45–165) mL/min	1 g/8 h if Cl _{cr} ≥ 80 mL/min 1 g/12 h if Cl _{cr} < 80 mL/min 0.5 g/12 h if Cl _{cr} < 50 mL/min 0.5 g/24 h daily dose at Cl _{cr} < 10 mL/min 1 g/8 h if RRT	NCA	Retrospective	NA	[32]	
Meropenem	Med (IQR) (L/kg) Cirrhosis: 0.43 (0.37–0.80) No Cirrhosis: 0.77 (0.47–1.12)	Med (IQR) (mL/min) Cirrhosis: 96 (59–142) No Cirrhosis: 102 (60–278)	Med (IQR): Cirrhosis: n = 22 (44) Age = 56 (46–59) years BW = 70 (60–81) kg Cl _{cr} = 52 (36–60) mL/min No Cirrhosis: n = 22 (44) Age = 62 (54–68) years BW = 70 (60–81) kg Cl _{cr} = 47 (29–87) mL/min 42% of the whole population under CRRT	Median total daily doses = 3 [2–3] g	NCA	Retrospective Controlled	Comparison between two groups (Mann–Whitney test)	Vd: Cirrhosis vs Controls	[33]

Table 1 (Continued)

CARBAPENEMS											
Meropenem	Med (CV) (L/70kg) Vd1 = 24.4 (53.60%) Vd2 = 7.01 (0% (fixed value))	Med (CV) (L/h/70kg) 9.87 (44.10%)	Med (range) or Mean ± SD n = 19 (133) Age = 63 ± 13 years BMI = 24.8 ± 4.8 kg/m ² Cl _c = 64 (22–134) mL/min Other characteristics were from another study for 4 beta-lactams [121]	1 g/8 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Vd _{1,ss} , Cl _{1,ss} , Cl _{h,ss} , Cl _{h,ss} , Cl _{h,ss} , Cl _{h,ss} (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _c , Cl _{1,ss} , Cl _{h,ss} , Cl _{h,ss} Vd _{1,ss} , Vd _{2,ss} , Cl _{h,ss}	[34]		
Meropenem	Mean (CV) (L) 17.4 (25.8%)	Mean (CV) (mL/min) 116.4 (36.3%)	Mean ± SD or (range) n = 10 (100) Age = (65–19) years BW = 75 ± 12 kg Cl _c = 76.2 ± 33.7 mL/min	1 g/8 h	NCA with Siphar software	NA	Prospective Randomised	NA	[67]		
Meropenem	Mean ± SD (L) 5.7 ± 1.5	Mean ± SD (L/h) 6.3 ± 1.7	Med (range) n = 8 (104) Age = 45 (18–76) years BW = 52.5 (25–82) kg Cl _c = 83 (10–127) mL/min	1 g/8 h intermittent infusion, 1 g/8 h 3h-infusion and 2 g/8 h 3h-infusion	NCA and three-compartment model (Pop-PK), comparable values	NA	Prospective Descriptive Cross-over	NA	[70]		
Meropenem	Mean (CV) (L) Cl _c ≥ 50 mL/min: 21.7 (26.3%) Cl _c < 50 mL/min: 17.1 (12.3%)	Mean (CV) (mL/min) Cl _c ≥ 50 mL/min 155.8 (26.1%) Cl _c < 50 mL/min 77.7 (20.3%)	Mean ± SD Cl _c = 83 (10–127) mL/min Mean ± SD Cl _c ≥ 50 mL/min: n = 8 (64) Age = 73.6 ± 8.7 years Cl _c = 71.1 ± 15 mL/min Cl _c < 50 mL/min: n = 6 (54) Age = 72.8 ± 6.2 years Cl _c = 36.4 ± 8.8 mL/min	Cl _c ≥ 50 mL/min: 1 g/8 h Cl _c < 50 mL/min: 1 g/12 h	NCA with MKMODEL	Comparison between two groups (student's t-test)	Prospective Comparative	Cl _c , Cl _c	[71]		
Meropenem	Mean (CI 95%) (L) Vd1 = 7.9 (12.5–17.7) Vd2 = 14.8 (12.5–17.7)	Mean (CI 95%) (L/h) 13.6 (12.2–14.9)	Med (IQR) n = 10 (222) Continuous infusion: Age = 57.0 (54–63) BW = 75 (75–85) Cl _c = 93 (69–161) Intermittent infusion: Age = 55 (48–61) years BW = 80 (75–85) Cl _c = 106 (98–127)	Continuous infusion: Loading dose of 0.5 g followed by 3 g/24 h Intermittent infusion: Loading dose of 1.5 g followed by 1 g/8 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, BW, BMI, LBW, SOFA score, SCR, u-Cl _c and Cl _c (LRT)	Prospective Descriptive	Cl _c , Cl _c	[72]		
Meropenem	Mean (CI 95%) (L) Vd1 = 18.7 (13.5–21) Vd2 = 13.2 (11.3–15.9)	Mean (CI 95%) (L/h) 1.89 (0.99–2.65)	Med (range) ECMO: n = 11 (99) Without RRT: n = 6 Age = 29 (16–46) years BW = 69 (60–80) kg Cl _c = 108 (65–183) mL/min With RRT: n = 5 Age = 38 (23–56) years BW = 70 (70–76) kg Cl _c = NA Controls: n = 10 (115)	Loading dose of 1 g (n = 8), 1.5 g (n = 1) or 2 g (n = 1) followed by 1 g/8 h	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, gender, BW, serum SCR, Cl _c , presence of ECMO and RRT (LRT)	Prospective Matched cohort with ref [72,92]	Cl _c , Cl _c or use of RRT	[73]		

Vd: Volume of distribution; Cl: Clearance; BMI: Body mass index; BSA: Body surface area; BW: Bodyweight; SCR: Serum creatinine; (u-)Cl_c: (Urinary) Creatinine clearance; Cl_{h,ss}: Creatinine clearance estimated by Hoek equation; ALAT: Alanine amino transferase, ASAT: Aspartate amino transferase, Cl_h: Plasma concentration at 1 h; Cl_h 6-8 h: Plasma concentrations measured between 6 and 8 h; (C)RRT: (Continuous) Renal replacement therapy; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; LBW: Lean bodyweight; VAP: Ventilator associated pneumonia; APACHE II: Acute physiology, age, chronic health evaluation II; SAPS: Simplified acute physiology score; SOFA: Sequential Organ Failure assessment; CART: Classification analysis and regression tree; LRT: Likelihood ratio test; NCA: Noncompartmental analysis; Pop-PK: Population pharmacokinetics; TDM: Therapeutic drug monitoring; NA: Not available.

^a Expressed as: Value (variability) unit; Value descriptors: Mean or Med; Median; Variability descriptors: range, SD; Standard deviation; CV: Coefficient of variation; CI 95%: 95% confidence interval; IQR: Interquartile range; BSV: Between subject variability; BOV: Between observation variability.

^b n: number of patient (number of samples).

Table 2
Beta-lactam pharmacokinetic parameters in critically ill patients under renal replacement therapy.

Antibacterial	Vd ^a	Cl ^b	Patient characteristics ^b	Dosing regimens	PK parameter estimation	Studied covariates (analysis)	Study type	Significant covariate	References
PENICILLINS									
Ampicillin	Mean ± SD (L) 13.1 ± 11.1	Mean ± SD (mL/min) Cl _{total} = 61.1 ± 55.2 Cl _{RD} = 80.1 ± 7.7	Med (range) n = 12 (180) EDD, Anuria Age = 58 (19–83) years BW = 70 (50–140) kg	2 g/12 h	NCA with WinNonlin software	NA	Prospective Descriptive	NA	[79]
Flucloxacillin	Mean (CV) (L) 48.1 (75.7%)	Mean (CV) (mL/min) 117.2 (67.5%)	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[80]		
%Cl _{CVHD} = 8.8%									
Piperacillin	Mean ± SD (L) 33.0 (25.7–40.5)	Mean ± SD (mL/min) Cl _G > 50 mL/min: Cl = 265.2 ± 152.2 CVWH %Cl _{CVHD} = 2.8% ± 3.2% Cl _G ≤ 50 mL/min: Cl = 90.6 ± 29.9 %Cl _{CVHD} = 12.7 ± 12.6 Cl _G ≤ 10 mL/min: Cl = 50.0 ± 53.0 %Cl _{CVHD} = 37.0 ± 28.8	Mean ± SD n = 14 (112) CVWH Cl _G > 50 mL/min: (n = 4) Age = 49.8 ± 21.3 years BW = 80.4 ± 5.9 kg Cl _G = 82.4 ± 20.03 mL/min Cl _G ≤ 50 mL/min: (n = 5) Age = 64.4 ± 10.6 years BW = 73.8 ± 8 kg Cl _G = 25.2 ± 7.73 mL/min Cl _G ≤ 10 mL/min: (n = 5) Age = 55.3 ± 15.4 years BW = 71.8 ± 3.5 kg Cl _G = 8.67 ± 2.31 mL/min Med (IQR) n = 68 (214) AKI, CVWH (n = 5), CVVHD (n = 29) or CVVHDF (n = 34) Age = 56.5 (50–70) years BW = 96.9 (80.8–116.2) kg	4 g/6 h (n = 7) 4 g/8 h (n = 7)	NCA with WinNonlin software	Comparison between two groups (Mann-Whitney test)	Prospective Comparative	Cl and %Cl _{CVHD} : Cl _G	[10]
Piperacillin	Med (IQR) (L) 33.0 (25.7–40.5)	Med (IQR) (h ⁻¹) Expressed as elimination constant (k _{el}) 0.32 (0.106–0.153)	Med (range) n = 16 (144) CVWH Age = 57 (18–77) years Cl _G = 43 (1.3–110) mL/min Cl _{CVHD} = 0.64 (±SD = 0.53)	3 g every 6, 8 or 12 h (n = 47) 2 g every 6, 8 or 12 h (n = 21)	One compartment model (Pop-PK)	BW, age, gender, Qd and modality (LRT and linear regression)	Prospective Descriptive	Vd: BW k _{el} : Qd	[74]
Piperacillin	Mean (CI 95%) (L) Vd1 = 20.73 (11.63–29.55) Vd2 = 22.45 (16.61–31.06)	Mean (CI 95%) (L/h) Cl _{total} = 4.53 (3.07–6.36) Cl _{non renal} = 2.79 (1.14–4.5)	Mean (range) n = 16 (144) CVWH Age = 57 (18–77) years Cl _G = 43 (1.3–110) mL/min BW = 74 (60–90) kg	4 g/8 h (n = 7) 4 g/6 h (n = 7) 4 g/4 h (n = 2)	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, gender, BW, CVWH rates, Cl _G , SOFA, APACHE II scores, presence of sepsis, presence of polytrauma, serum protein, albumin, bilirubin	Prospective Descriptive	Cl: Cl _G and UFR Vd2: BW	[75]
Piperacillin	Med (range) (L/kg) 0.44 (0.22–1.72)	Med (range) (mL/min/kg) 1.15 (0.27–6.26)	Mean ± SD n = 16 of 53 patients AKI, CVVHD (n = 19) or CVVHDF (n = 34) Age: 62 ± 16 years BMI = 26 ± 8 kg/m ²	4 g/6 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[76]

Table 2 (Continued)

Antibacterial	Vd ^a	Cl ^b	Patient characteristics ^b	Dosing regimens	PK parameter estimation	Studied covariates (analysis)	Study type	Significant covariate	References
Piperacillin	NA	Mean ± SD (L/h) CVH: Cl = 3.89 ± 1.23 %Cl _{CVH} = 29% CVHDF 1 L/h: Cl = 5.06 ± 1.68 %Cl _{CVHDF} = 42% CVHDF 2 L/h: Cl = 5.48 ± 2.11 %Cl _{CVHDF} = 46% Med (range) (mL/min) Cl = 47 (26–220) %Cl _{CVH} = 37% (13%–100%)	Mean ± SD n = 6 (180) CVH and CVHDF, Anuria or Oliguria Age = 54 ± 13 years BW = 90 ± 12 kg	4 g/12 h	NCA	Comparison between two groups (Student's test)	Prospective Crossed CVH/ CVHDF (Qd = 1 L/h)/ CVHDF (Qd = 2 L/h)	Cl; RRT modality	[77]
Piperacillin	Mean ± SD (L/kg) 0.31 ± 0.07	Med (range) (mL/min) Cl = 47 (26–220) %Cl _{CVH} = 37% (13%–100%)	Med (range) n = 8 (96) CVHDF, Anuria Age = 65.9 (44–75) years BW = 67 (41–100) kg SCR = 272 (131–539) μmol/L	4 g/8 h (n = 1) 4 g/12 h (n = 4) 4 g/24 h (n = 1) 2 g/8 h (n = 2)	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[78]
BETA-LACTAMASE INHIBITORS									
Sulbactam	Mean ± SD (L) 22 ± 21.8	Mean ± SD (mL/min) Cl _{total} = 81.0 ± 81.7 Cl _{renal} = 83.3 ± 12.1	Med (range) n = 12 (180) EDD, Anuria Age = 58 (19–83) years BW = 70 (50–140) kg	1g/12 h	NCA with WinnNonlin software	NA	Prospective Descriptive	NA	[79]
Tazobactam	Mean ± SD (L) Cl _{Cr} > 50 mL/min: 60.3 ± 34.6 Cl _{Cr} ≤ 50 mL/min: 21.6 ± 3.0 Cl _{Cr} ≤ 10 mL/min: 18.9 ± 7.1	Mean ± SD (mL/min) Cl _{Cr} > 50 mL/min: Cl = 180.1 ± 73.9 %Cl _{CVH} = 13.1% ± 8.0% Cl _{Cr} ≤ 50 mL/min: Cl = 68.2 ± 26.2 %Cl _{CVH} = 35.4% ± 17.0 Cl _{Cr} ≤ 10 mL/min: Cl = 50.4 ± 38.3 %Cl _{CVH} = 62.5% ± 44.9	Mean ± SD n = 14 CVH Cl _{Cr} > 50 mL/min: (n = 4) Age = 49.8 ± 21.3 years BW = 80.4 ± 5.9 kg Cl _{Cr} = 82.4 ± 20.03 mL/min Cl _{Cr} ≤ 50 mL/min: (n = 5) Age = 64.4 ± 10.6 years BW = 73.8 ± 8 kg Cl _{Cr} = 25.2 ± 7.73 mL/min Cl _{Cr} ≤ 10 mL/min: (n = 5) Age = 55.3 ± 15.4 years BW = 71.8 ± 3.5 kg Cl _{Cr} = 8.67 ± 2.31 mL/min	0.5 g/6 h (n = 7) 0.5 g/8 h (n = 7)	NCA with WinnNonlin (NCA)	Comparison between two groups (Mann-Whitney test)	Prospective Comparative	Cl and %Cl _{CVH} ; Cl _{Cr}	[10]
Tazobactam	Med (IQR) (L) 36.6 (28.2–46.1)	Med (IQR) (h ⁻¹) Expressed as elimination constant (k _e) 0.096 (0.08–0.113)	Med (IQR) n = 68 (203) CVH (n = 5), CVHDF (n = 29) or CVHDF (n = 34) Age = 56.5 (50–70) years BW = 96.9 (80.8–116.2) kg	375 mg every 6, 8 or 12 h (n = 47) 250 mg every 6, 8 or 12 h (n = 21)	One compartment model (Pop-PK)	BW, age, gender, Qd and modality (LRT and linear regression)	Prospective Descriptive	k _e ; Qd	[74]
Tazobactam	Mean (CI 95%) (L) If sepsis: Vd1 = 17.72 (14.83–20.98) If polytrauma: Vd1 = 51.68 (31.82–82.24) Vd2 = 24.0 (18.68–35.68)	Mean (CI 95%) (L/h) Cl _{renal} = 4.63 (3.46–5.83) Cl _{non renal} = 1.37 (0.32–2.13) Cl _{CVH} = 1.02 (±SD = 0.35)	Mean (range) n = 16 (144) CVH Age = 57 (18–77) years Cl _{Cr} = 43 (1.3–110) mL/min BW = 74 (60–90) kg	0.5 g/8 h (n = 8) 0.5 g/6 h (n = 7) 0.5 g/4 h (n = 1)	Two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, gender, BW, CVH rates, Cl _{Cr} , SOFA, APACHE II scores, presence of sepsis, presence of polytrauma, serum protein, albumin, bilirubin	Prospective Descriptive	Cl; Cl _{Cr} ; UFR Vd1; presence of polytrauma or sepsis	[75]

Table 2 (Continued)

Antibacterial	Vd ^a	Cl ^a	Patient characteristics ^b	Dosing regimens	PK parameter estimation	Studied covariates (analysis)	Study type	Significant covariate	References
Tazobactam	NA	Mean ± SD (L/h) CVVH: Cl = 2.42 ± 0.75 %Cl _{CVVH} = 37% CVVHDF 1 L/h: Cl = 3.13 ± 0.66 %Cl _{CVVHDF} = 57% CVVHDF 2 L/h: Cl = 3.75 ± 1.43 %Cl _{CVVHDF} = 69% Med (range) (mL/min) Cl = 29.5 (22–59) %Cl _{CVVH} = 38% (32–92)	Mean ± SD n = 6 (180) CVVH and CVVHDF, Anuria or Oliguria Age = 54 ± 13 years BW = 90 ± 12 kg	0.5 g/12 h	NCA	Comparison between two groups (Student's test)	Prospective Crossed CVVH CVVHDF (Qd = 1 L/h) CVVHDF (Qd = 2 L/h)	Cl; RRT modality	[77]
Tazobactam	Mean ± SD (L/kg) 0.24 ± 0.09	Med (range) (mL/min) Cl = 29.5 (22–59) %Cl _{CVVH} = 38% (32–92)	Med (range) n = 8 (96) CVVH, Anuria Age = 65.9 (44–75) years BW = 67 (41–100) kg SCR = 272 (131–539) μmol/L	0.5 g/8 h (n = 1) 0.5 g/12 h (n = 4) 0.5 g/24 h (n = 1) 0.25 g/8 h (n = 2)	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[78]
CEPHALOSPORINS									
Cefepime	Med (range) (L/kg) 0.55 (0.33–0.94)	Med (range) (mL/min/kg) 1.04 (0.43–2.97)	Mean ± SD n = 8 of 53 patients AKI, CVVH (n = 19) or CVVHDF (n = 34) Age: 62 ± 16 years BMI = 26 ± 8 kg/m ² Med (range) n = 13 (62)	2 g/12 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[76]
Cefepime	Mean (CI 95%) (L/h) 40.6 (33.4–48.7)	Mean (CI 95%) (L/h) 4.5 (3.6–5.6)	AKI, CVVHF or CVVHDF Age = 59 (19–77) years BW = 70 (60–110)	2 g/8 h or 8 g/12 h	One compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	Age, gender, BW, BML, SOFA score and CRRT rates (LRT)	Prospective Descriptive	Vd and Cl; UFR	[81]
Cefepime	(range) (L/kg) CVVH: Cl = (70.4–172.2) CVVHDF: Cl = (98.3–105.2)	(range) (mL/min) CVVH: Cl = (70.4–172.2) %Cl _{CVVH} = (4.5–41.3%) CVVHDF: Cl = (98.3–105.2) %Cl _{CVVHDF} = (32–38.3%)	Med (range) n = 12 (48) Anuria, CVVH (n = 5), CVVHDF (n = 7) Age = 53 (33–73) years BW = 99.6 (71–136) kg	2 g/8 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[82]
Cefepime	Mean ± SD (L/kg) CVVH: Cl = 36 ± 6 CVVHDF: 0.34 ± 0.12	Mean ± SD (mL/min) CVVH: Cl = 47 ± 0.12 %Cl _{CVVHDF} = 59 ± 16% Mean ± SD (mL/min) Cl = 589.1 ± 164.5 Cl _{CVVH} = 43.3 ± 7.8	Med (range) n = 8 (64) CVVH, Anuria, Mechanical ventilation Age = 62.6 ± 7.9 years BW = 80.9 ± 15.9 kg Mean ± SD n = 12 of 53 patients AKI, CVVH (n = 19) or CVVHDF (n = 34) Age: 62 ± 16 years BMI = 26 ± 8 kg/m ²	2 g/12 h (n = 1) 2 g/24 h (n = 7) 1 g/12 h (n = 2) 1 g/24 h (n = 2)	NCA	Comparison between two groups (Mann-Whitney test)	Prospective Descriptive	%Cl _{CVVH} and Vd; RRT modality	[83]
Cefpirome	Mean ± SD (L) 118 ± 36	Mean ± SD (L) 118 ± 36	Mean ± SD n = 8 (64) CVVH, Anuria, Mechanical ventilation Age = 62.6 ± 7.9 years BW = 80.9 ± 15.9 kg Mean ± SD n = 12 of 53 patients AKI, CVVH (n = 19) or CVVHDF (n = 34) Age: 62 ± 16 years BMI = 26 ± 8 kg/m ²	2 g/8 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[84]
Ceftazidime	Med (range) (L/kg) 0.37 (0.22–0.84)	Med (range) (mL/min/kg) 0.52 (0.13–1.61)	Mean ± SD n = 8 (64) CVVH, Anuria, Mechanical ventilation Age = 62.6 ± 7.9 years BW = 80.9 ± 15.9 kg Mean ± SD n = 12 of 53 patients AKI, CVVH (n = 19) or CVVHDF (n = 34) Age: 62 ± 16 years BMI = 26 ± 8 kg/m ²	2 g/12 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[76]

Table 2 (Continued)

	Mean ± SD (L)	Mean ± SD (mL/min)	Med (range)	2 g/8 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[85]
CEPHALOSPORINS									
Ceftazidime	36.4 ± 6.4	Cl _{total} = 98.7 ± 13.2 Cl _{CVH} = 36.4 ± 6.4	Med (range) n = 12 (72) CVH, Anuria Age = 55.6 (27–88) years BW = 104 (55–292) kg	2 g/8 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[85]
Ceftazidime	18.9 ± 6	Cl = 62.4 ± 4.8 Cl _{CVH/ADP} = 33.6 ± 4	Mean (range) n = 7 (98) CVVHDF Age = 58.9 (43–71) years BW = 77.6 (61–89) kg Cl _G ≤ 5 mL/min	Loading dose of 2 g followed by 3 g/24 h (continuous infusion)	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[86]
CARBAPENEMS									
Doripenem	Mean ± SD (L) or Mean (CI 95%) (L)	Mean ± SD or Mean (CI 95%) (L/h)	Mean ± SD	1 g/8 h	NCA and two-compartment model with NONMEM software (Pop-PK)	BW, BMI, gender (LRT)	Prospective Descriptive	NA	[87]
	Total: Vd _{NCA} = 0.70 ± 0.36 Vd _{1 Pop-PK} = 43.4 (30.3–64.3) Vd _{2 Pop-PK} = 30.3 (16.2–44.2) CVVH: 0.59 ± 0.01 CVVHD: 7.48 ± 1.43 CVVHDF: 0.80 ± 0.52 CVVHDE: 9.29 ± 1.28 0.65 ± 0.13	Total: Cl _{NCA} = 8.07 ± 1.77 Cl _{1 Pop-PK} = 9.96 (7.9–13.2) CVVH: 6.53 ± 1.00 CVVHD: 7.48 ± 1.43 CVVHDF: 9.29 ± 1.28	n = 13 CVVH (n = 3), CVVHD (n = 5) and CVVHDF (n = 5) Age = 66.9 ± 10.2 years BW = 92.4 ± 24.8 kg Cl _G < 10 mL/min						
Doripenem	Mean (BSV/BOV) (L) Vd1 = 16.8 (70%/34.5%) Vd2 = 21.2 (4.3%/34.5%)	Mean (L/h) Cl _{renal} = 0.05 (348%/13.7%) Cl _{non renal} = 3.07 (57.5%/1.4%) Cl _{CVVHDF} = 1.34 (4.7%/30.3%)	Med (IQR) n = 12 (108) CVVHDF, AKI Age = 62 (53–71) years BW = 77 (67–96) kg	500 mg/8 h	Two-compartment model with ADAPT software (Pop-PK)	Qd (LRT)	Prospective Descriptive	NA	[88]
Doripenem	NA	Mean ± SD (mL/min) Qd = 0.5 L/h; Cl _{total} = 58 ± 12.7 Cl _{CVVHDF} = 13.5 ± 1.6 Qd = 1.5 L/h; Cl _{total} = 118 Cl _{CVVHDF} = 41.9	Med (range) n = 8 (56) CVVHDF Qd = 0.5 L/min (n = 6), Qd = 1.5 L/h (n = 2) Age = 66.5 (56–84) years BW = 55.5 (52–73) kg Cl _G = 9.5 (4–15) mL/min	250 mg	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[89]
Ertapenem	Mean (BSV) (L) Free drug: Vd1 = 32.0 (33%) Vd2 = 21.0 (20%)	Mean (BSV) (mL/min) Free drug: Cl _{total} = 48.0 (23%) Cl _{ADP} = 36.0 (32%)	Mean ± SD n = 8 (72) CVVHD (n = 4), CVVHDF (n = 4), Anuria or Oliguria Age = 62 ± 16 years BW = 78.9 ± 19.8 kg	1 g	Two-compartment model with NONMEM (Pop-PK)	BW, age (LRT)	Prospective Descriptive	NA	[98]
Ertapenem	Mean ± SD (L) 15.9 ± 3.2	Mean ± SD (mL/min) Cl _{ADP off} = 19.3 ± 11.4 Cl _{ADP on} = 49.5 ± 10.9	Med (range) n = 6 (42) AKI, EDD Age = 55.5 (47–6) years BW = 69.5 (63–78) kg	1 g	NCA with WinNonlin software (NCA)	NA	Prospective Descriptive	NA	[99]
Imipenem	Mean (L/kg) CVVH: 0.36 ± 0.1 CVVHDF: 0.37 ± 0.13	Mean (mL/min) CVVH Cl _{total} = 145 ± 18 Cl _{non renal} = 109 ± 24 Cl _{CVVH} = 36 ± 13 CVVHDF Cl _{total} = 178 ± 18 Cl _{non renal} = 120 ± 32 Cl _{CVVH} = 57 ± 28	Med (range) n = 12 (60) Anuria or Oliguria CVVH: n = 6 Age = 42.8 (20–55) years BW = 89.5 (69.9–111.3) kg CVVHDF: n = 6 Age = 57.3 (24–72) years BW = 98.5 (84.2–125.3) kg	500 mg/8 h or 500 mg/12 h	NCA	Comparison between two groups (Mann-Whitney test)	Prospective Comparative	Classi: RRT modality	[100]

Table 2 (Continued)

CARBAPENEMS		Med (range) (L/kg)	Med (range) (mL/min/kg)	Mean ± SD	1 g/12 h	NCA	NA	Prospective Descriptive	NA	[76]
Meropenem	0.45 (0.20–3.03)	1.15 (0.54–3.37)	n = 22 of 53 patients AKI, CVVHD (n = 19) or CVVHDF (n = 34) Age: 62 ± 16 years BMI = 26 ± 8 kg/m ²							
Meropenem	Med (IQR) (L/kg) Day 2: 0.35 (0.25–0.46) Day 5: 0.33 (0.30–0.36)	Med (IQR) (L/h) Day 2: Cl _{total} = 4.1 (4.1–4.8) Cl _{CVVHD} = 2.9 (2.7–3.1) Day 5: Cl _{total} = 3.8 (3.2–4.8) Cl _{CVVHD} = 2.8 (2.3–3.3)	CVVHDF, Anuria or Oliguria Age = (47–72) years BW = (62–123) kg		500 mg/8 h	NCA	Comparison between day 2 and 5 (Mann-Whitney test)	Prospective Descriptive	NA	[90]
Meropenem	Med (IQR) (L) Intermittent infusion: 32.3 (28.9–40.7) Continuous infusion: NA	Med (IQR) (L/h) Intermittent infusion: 4.32 (3.93–4.96) Continuous infusion: 4.40 (3.58–5.58)	Med (range) n = 6 (120) AKI, CVVHDF Age = 53.5 (42–65) years BW = 78 (55–95) kg		Intermittent infusion: 1 g/12 h Continuous infusion: Loading dose of 0.5 g followed by 2 g/24 h (continuous) 1 g/8 h	NCA		Randomised Crossed	NA	[91]
Meropenem	Med (IQR) (L/kg) 0.37 (0.32–0.46)	Med (IQR) (L/h) Cl _{total} = 6 (5.2–6.2) Cl _{CVVH} = 3.5 (3.4–3.9)	Med (IQR) n = 10 (80) CVVHF, Anuria or Oliguria Age = 57 (49–61) years BW = 70 (66–103) kg			NCA	UFR, Membrane surface area, RRT rates (linear regression)	Prospective Descriptive	Cl _{CVVHD} : UFR	[92]
Meropenem	Mean ± SD (L/kg) 0.28 ± 0.07	Mean ± SD (mL/min) Cl = 82.9 ± 12.6 Cl _{CVVH} = 24.4 ± 8.0	Med (range) n = 8 (96) CVVH, Anuria or Oliguria Age = 66.5 (47–78) years BW = 79.6 (64–105) kg		500 mg/12 h	NCA		Prospective Descriptive	NA	[93]
Meropenem	NA	Mean ± SD (L/h) CVVH: Cl = 3.27 ± 2.3 %Cl _{CVVH} = 13% CVVHDF 1 L/h: Cl = 5.6 ± 1.4 %Cl _{CVVHDF} = 33% CVVHDF 2 L/h: Cl = 4.8 ± 1.2 %Cl _{CVVHDF} = 40%	Med (range) n = 5 (65) CVVH, Anuria Age = 46.6 (28–61) years BW = 85.8 (70–100) kg		1 g/12 h or 0.5 g/12 h	NCA	Comparison between groups (Wilcoxon test)	Prospective Crossed CVVH CVVHDF (Qd = 1 L/h) CVVHDF (Qd = 2 L/h)	Cl: RRT modality	[94]
Meropenem	Mean ± SD (L/kg) 0.37 ± 0.15	Mean ± SD (mL/min) Cl _{total} = 4.57 ± 0.89 Cl _{CVVH} = 1.03 ± 0.42	Med (range) n = 5 (65) CVVH, Anuria Age = 46.6 (28–61) years BW = 85.8 (70–100) kg		500 mg/12 h	NCA with MW/ Pharm Kin-fit software		Prospective Descriptive	NA	[95]
Meropenem	Mean (CV) (L) Vd _{NCA} = 33.2 (28%) Vd _{Pop-PK} = 24.3 (29%)	Mean (CV) (L/h) Cl _{total-NCA} = 4.5 (41%) Cl _{CVVHDF-NCA} = 1.04 (39%) Cl _{total-Pop-PK} = 5.5 (38%) Cl _{CVVHDF-Pop-PK} = 1.6 (39%)	Med (range) n = 15 (150) CVVHDF, Anuria Age = 52.5 (48–76) years BW = 61.5 (45–100) kg		1 g/8 h (n = 1) 1 g/12 h (n = 9) 0.5 g/8 h (n = 1) 0.5 g/12 h (n = 4)	NCA and four-compartment analysis with Kinetica software (Pop-PK)		Prospective Descriptive	NA	[96]

Table 2 (Continued)

Meropenem	Mean \pm SD $Cl_{Cr} > 50$ mL/min: 1.31 \pm 0.9 $Cl_{Cr} \leq 50$ mL/min: 0.37 \pm 0.1 $Cl_{Cr} \leq 10$ mL/min: 0.57 \pm 0.29	Mean \pm SD (mL/min) $Cl_{Cr} > 50$ mL/min: $Cl_{total} = 1064.7 \pm 662.3$ $Cl_{CVVH} = 16.4 \pm 6.7$ $Cl_{Cr} \leq 50$ mL/min: $Cl_{total} = 134.4 \pm 57.17$ $Cl_{CVVH} = 32.2 \pm 7.2$ $Cl_{Cr} \leq 10$ mL/min: $Cl_{total} = 150.3 \pm 75.8$ $Cl_{CVVH} = 27.0 \pm 6.9$	Med (range) n=20 (180) CVVH if $Cl_{Cr} \leq 50$ and > 50 mL/min CVVHDF if $Cl_{Cr} \leq 10$ and \leq 50 mL/min $Cl_{Cr} > 50$ mL/min; n=6 Age=35.2 (21–70) years BW=74.2 (65–85) kg $Cl_{Cr} = 95.9$ (75–118) mL/ min $Cl_{Cr} \leq 50$ mL/min; n=7 Age=65.6 (37–78) years BW=68.7 (59–80) kg $Cl_{Cr} = 23.5$ (10–45) mL/min $Cl_{Cr} \leq 10$ mL/min; n=7 Age=64.9 (45–83) years BW=76.4 (70–80) kg	0.5, 1 or 2 g every 6 or 8 h	NCA with WinNonlin software	Comparison between groups (Mann-Whitney test)	Prospective Comparative	$\frac{Cl_{total}}{Cl_{CVVH} \cdot Cl_{Cr}}$	[97]
CARBAPENEMS									

Vd: Volume of distribution; Cl: Clearance; BMI: Body mass index; BSA: Body surface area; BW: Bodyweight; SCR: Serum creatinine; Cl_{Cr} : Creatinine clearance; AKI: Acute kidney injury; CVVH: Continuous veno-venous hemofiltration; CVVHD: Continuous veno-venous hemodialysis; CVVHDF: Continuous veno-venous hemodiafiltration; EDD: extended daily dialysis; (C)JRT: (Continuous) Renal replacement therapy; Qd: dialysis flow rate, UFR: Ultrafiltration rate; VAP: Ventilator-associated pneumonia; APACHE II: Acute physiology-age, chronic health evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure assessment; LRT: Likelihood ratio test; NCA: Noncompartmental analysis; Pop-PK: Population pharmacokinetics; NA: Not available.

^a Expressed as: Value (variability) unit. Value descriptors: Mean or Med: Median. Variability descriptors: range, SD: Standard deviation; CV: Coefficient of variation; CI 95%: 95% confidence interval; IQR: Interquartile range; BSV: between subject variability; BOV: Between observation variability.

^b n: number of patient (number of samples).

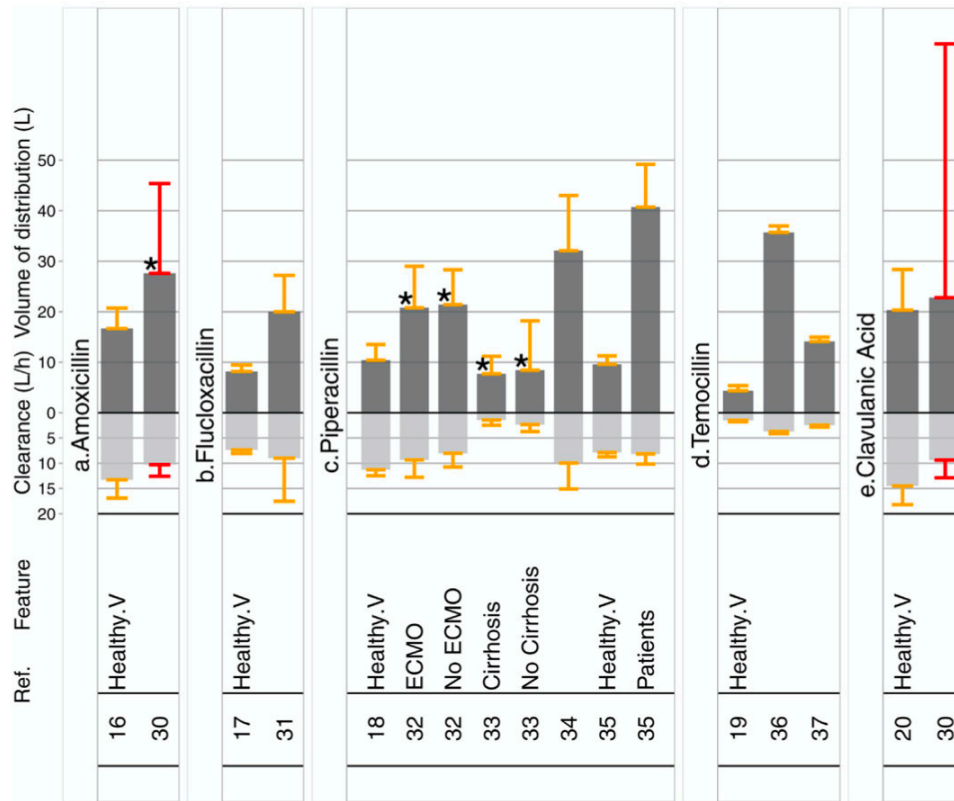


Fig. 2. Penicillins and beta-lactamase inhibitors volume of distribution and clearance values in critically ill patients and in healthy volunteers. Dark grey bars display average values of Vd (expressed as mean or median). Light grey bars display average values of Cl (expressed as mean or median). The * symbols indicate that the value was calculated from Vd or Cl values normalised to body weight in the original study. Orange error bars represent the standard deviation or interquartile range. Red error bars represent the 95% confidence interval or range. Healthy.V: Healthy volunteers; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation.

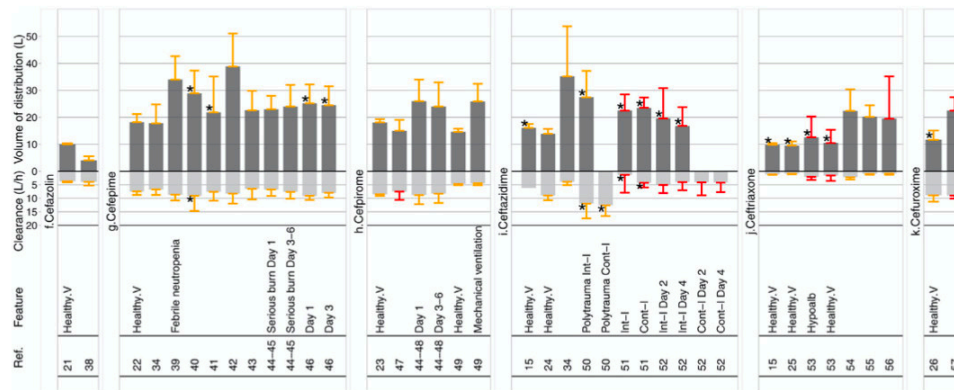


Fig. 3. Cephalosporins volume of distribution and clearance values in critically ill patients and in healthy volunteers. Dark grey bars display average values of Vd (expressed as mean or median). Light grey bars display average values of Cl (expressed as mean or median). The * symbols indicate that the value was calculated from Vd or Cl values normalised to body weight in the original study. Orange error bars represent the standard deviation or interquartile range. Red error bars represent the 95% confidence interval or range. Healthy.V: Healthy volunteers; Int-I: Intermittent infusion; Cont-I: Continuous infusion; Hypoalb: Hypoalbuminaemia.

in ICUs. In general, variability appears to be larger in critically ill than in healthy subjects, but it is noteworthy that studies in healthy adults were performed in a limited number of subjects, so true variability is probably underestimated in this group.

Only a few studies have performed thorough analysis of covariates influencing beta-lactam PK variability. From available results, renal function appears as the most frequently reported covariate influencing beta-lactam Cl, being cited in 19 studies

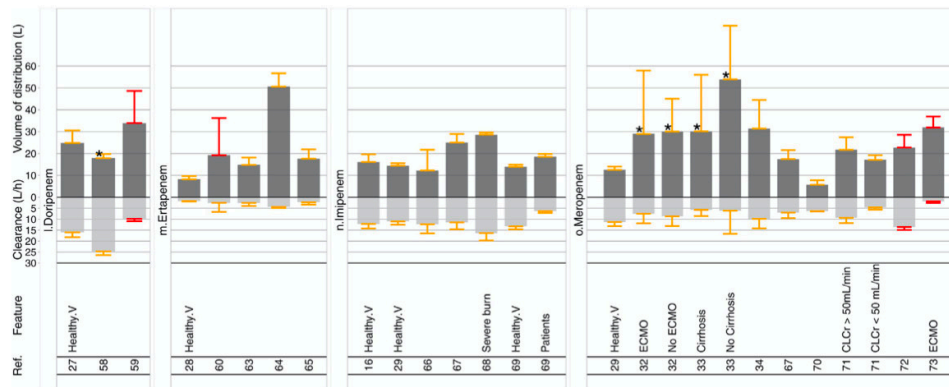


Fig. 4. Carbapenems volume of distribution and clearance values in critically ill patients and in healthy volunteers. Dark grey bars display average values of Vd (expressed as mean or median). Light grey bars display average values of Cl (expressed as mean or median). The * symbols indicate that the value was calculated from Vd or Cl values normalised to body weight in the original study. Orange error bars represent the standard deviation or interquartile range. Red error bars represent the 95% confidence interval or range. Because parameter values reported by Brink et al. [62] for ertapenem were much higher than those reported elsewhere, there are not shown for ease of graphical display. Healthy.V: Healthy volunteers; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; CLCr: Creatinine clearance.

performed in patients without RRT on amoxicillin, clavulanic acid, and all included cephalosporins and carbapenems. Indeed, renal function is extremely variable in critically ill patients. It can be normal, reduced by acute or chronic kidney injury or increased (augmented renal clearance), and its influence on Cl was expected, as renal excretion is a major elimination pathway for most beta-lactams.

Only two studies have identified BW, BMI and body surface area covariates influencing Cl instead of renal function [31,66].

About beta-lactams Vd, the influence of weight has been sometimes reported, [38,41,47] but is not a general fact. Of note, some studies reported PK parameter values per kg of BW, but this may just be the result of a ratio (Vd/BW), not necessarily a strong evidence of a correlation between BW and Vd. Limited information has been reported about the value of alternative metrics of size for describing PK parameters of beta-lactams.

Renal replacement therapy is also a well-identified factor influencing beta-lactam Cl. The technique and flow rates directly influence the elimination of dialysable beta-lactams and the performance of the various methods of RRT techniques. Nine studies have identified influence of covariates, which are, for the most, directly linked with RRT modalities. Tree have highlighted influence of dialysis flows rate (Qd) and ultra-filtration rate (UFR) on Cl [75,81,92] and one reported the influence of UFR on Vd [81]. Four have documented an impact of RRT technique: the effect of CVVH on Cl appear to be different from that of CVVHDF [77,94,100]. This has been well illustrated by Valtonen et al. study, which compared piperacillin and tazobactam PK on 6 patients during three distinct period of time with three RRT techniques: continuous veno-venous haemofiltration (CVVH), and continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) at 1 and 2 L/h (dialysis fluid flow rate) [77]. For piperacillin, half-life was significantly shorter under CVVHDF (6.1 ± 2 h at 2 L/h and 6.7 ± 1.9 h at 1 L/h) than under CVVH (7.7 ± 2.3 h). The same was observed for tazobactam, with half-life of 9.4 ± 2.4 h at 2 L/h and 11.6 ± 3.3 h at 1 L/h under CVVHDF, versus CVVH 13.9 ± 3.9 h under CVVH. Finally, the fraction of the eliminated dose in 12 h was lower with CVVH (29% for piperacillin, 37% for tazobactam) than with CVVHDF, with a noticeable influence of the flow rate for the latter method (42% and 57% of the dose eliminated in 12 h under CVVHDF 1 L/h compared with 46% and 69% under CVVHDF 2 L/h for piperacillin and tazobactam respectively). Using CVVHDF 2 L/h, piperacillin total plasma Cl was 5.48 ± 2.11 L/h, i.e. about 50% of the median Cl

reported in healthy adults in another study: 11.7 L/h (min, 6.25; max, 14.5) [77].

As in patients without RRT, three studies have identified an effect of residual renal function on Cl [10,75,97].

4. Discussion

It is well known that critically ill patients are a special population in terms of pharmacokinetics and drug dosing. Data on beta-lactams presented in this literature review confirm this feature: the two main PK parameters, Vd and Cl, are often modified in ICU patients for many reasons. The main findings of this literature review are summarised and discussed below.

4.1. Alterations in volume and mechanisms of distribution

Beta-lactam Vd is usually increased in intensive care patients compared with healthy adults and its variability is larger, as shown in Figs. 2–4. This increase may be due to multiple factors including SIRS associated capillary permeability induced by sepsis, polytraumatism or burns. Also, hypovolaemia and hypoalbuminaemia caused by haemorrhage, haemodilution, malnutrition, or liver injury can lead to a high oncotic pressure in interstitial sectors and thus, increase the volume of distribution. Moreover, Isla et al. reported a higher typical meropenem central Vd in polytraumatised (69.5 L) than in septic patients (15.7 L), which suggests that Vd can vary according to patient condition in the ICU [97,101]. As a result of Vd increase, beta-lactam plasma concentrations can be lowered compared to those reported in healthy volunteers, especially during the first 24 to 48 hours of therapy. A higher loading dose could be considered to rapidly attain effective concentrations during the first hours of therapy, especially for beta-lactams with relatively long half-life such as ceftioxime.

Another cause of altered beta-lactams PK in ICU patients, which may influence both Vd and Cl, is decreased protein binding. Only the free fraction of drug can cross the membrane and be distributed, metabolised and renally excreted. When a decrease in protein binding occurs, the free fraction increases and may lead to a Vd expansion and increase in Cl of total drug. Studies conducted by Wong et al. and Liebchen et al. showed that beta-lactam protein binding in critically ill patients can be very variable,

especially for agents highly bound to plasma protein in healthy adults such as ceftriaxone, flucloxacillin, cefazolin or ertapenem [60,102]. While linear relationships have been found between free and total concentrations for most of the beta-lactams class, this is not the case for ceftriaxone and flucloxacillin, which may induce additional variability, not quantified using total drug concentration. One interesting study is from Mimoz et al., who have compared total and unbound ceftriaxone PK in healthy volunteers and in surgical patients in hypoalbuminaemia induced by hydroxyethyl starch administration [53]. They reported higher Vd for total drug in patients, which also correlated with albumin serum level while Vd of the free drug was lower. A lower unbound ceftriaxone Vd in patients could be explained by albumin and ceftriaxone shift from plasma to the extravascular space in critically ill patients. Although tissue distribution data were not specifically addressed in the present review, some findings suggest that altered protein binding may also influence tissue distribution, with lower concentration in tissue in critically ill patients compared with healthy subjects [35,49]. These results highlight the interest of measuring plasma and tissue free drug concentration in PK studies in critically ill patients, although this practice is difficult to implement in routine TDM practice.

In addition, some critically ill patients need ECMO therapy or mechanical ventilation to support vital functions, and those procedures may influence beta-lactams PK as well. While ex-vivo studies suggested that ECMO may cause Vd increase, two clinical studies on piperacillin and meropenem reported this trend but without significant effect of ECMO on patients' PK parameters [32,73,103]. Use of mechanical ventilation have shown some effect on amikacin and vancomycin [104,105], but no study has demonstrated any significant associations for beta-lactams so far.

4.2. Changes in clearance

Drug elimination is mostly driven by kidneys (urinary excretion) and/or liver (metabolism and biliary secretion). Main PK parameters describing elimination are total body Cl and half-life ($t_{1/2}$). For most beta-lactams, renal excretion is the major route of elimination and so is highly dependent on renal function. In critically ill patients without acute kidney injury, SIRS and vasoactive agents are responsible for augmented cardiac output, which results in increased renal blood flow and glomerular filtration rate (GFR) [7]. Interestingly, the influence of renal function on total body clearance appears to vary according to patient type, as shown for meropenem [101]. ARC has been defined by creatinine clearance ≥ 130 mL/min/1.73m² and would occur in about 65% of patients without chronic kidney disease in ICUs. It appears to be more common in patients with SIRS (shocked, polytraumas, surgical and burned patients) and patients suffering from cystic fibrosis or haematological malignancies [106]. ARC results in Cl increase and half-life decrease for renally excreted drugs. For beta-lactams, increased renal clearance and decreased exposure have been reported [107,108]. Dosing algorithms in patients with ARC have been proposed but not thoroughly evaluated [57,109].

In ICU patients, increased drug Cl may also be due to hypoalbuminaemia, as described above. Both metabolic and renal clearance may be enhanced. Cl increase in patients with hypoalbuminaemia is particularly marked for highly protein bound beta-lactams like ceftriaxone, ertapenem and flucloxacillin [110]. However, Mimoz et al. found a statistically lower free clearance of ceftriaxone in patients with hypoalbuminaemia [53]. The authors explained this unexpected finding by biliary excretion saturation, a special feature of ceftriaxone elimination in patients with hypoalbuminaemia. Again, the findings of this study

suggest that results of total drug concentration may be misleading in patients with hypoalbuminaemia, and that measuring free concentrations would be of interest.

By contrast, drug Cl can be largely decreased in ICU patients with acute kidney injury [71]. While the risk of overexposure and toxicity cannot be ruled out and should be monitored, some studies suggested that this situation could eventually compensate for other factors of underexposure in ICU patients. Indeed, patients with renal impairment have shown better probability of achieving target concentration of beta-lactam [3].

4.3. Effect of RRT on beta-lactams PK

Occurrence of acute kidney injury in intensive care units is about 40% and 20% of those patients who would need RRT [111]. Renal replacement therapy can support renal function and can largely modify beta-lactam PK in case of kidney injury.

This situation represents a particular challenge in terms of dosing because drug concentrations can largely vary depending on both drug (extraction rate) and RRT technique (mechanism, type of membrane) and intensity (flow rate). Only unbound compound can cross the filtering membrane and be eliminated. Hypoalbuminaemia effect on antibacterial PK in patients with normal renal function has been documented in previous studies [110], but little information exists on its impact in patients under RRT. However, two studies have evaluated PK of unbound ertapenem for ICU patients undergoing extended daily dialysis (EDD), CVVHD and CVVHDF [98,99]. Conclusions highlight that RRT did not induce pharmacodynamic modifications leading to regular dosing regimen recommendations in this patient subset.

Moreover, residual renal function is variable and difficult to assess, and rarely considered in dosing, in spite of its contribution to the antibacterial Cl. This has been described, as an example for piperacillin [10,75], meropenem [90] and doripenem [88]. For example, piperacillin Cl was 3-fold lower in patients with $Cl_{cr} < 10$ mL/min compared with patients having $Cl_{cr} > 50$ mL/min [10]. All this makes difficult to propose dosing recommendations only based on renal replacement therapy technique and intensity.

4.4. Therapeutic drug monitoring as a potentially useful approach to control PK variability

In practice, the best way to deal with antibacterial PK variability and control drug exposure in individual patients is therapeutic drug monitoring. This approach makes possible patients' dosing regimen personalisation and adaptation to attain predefined exposure targets, which are correlated with efficacy and/or safety. In the case of beta-lactams, efficacy target is the fraction of time when the free antibacterial concentration (unbound) is above the minimal inhibitory concentration of the bacteria ($\%T_{>MIC}$) [112]. The optimal value of $\%T_{>MIC}$ is still a matter of debate, but most experts now recommend reaching 100% in ICU patients to maximise the probability of favourable response. Concerning PK-toxicity relationships, fewer data are available but some recent studies have identified that high minimum concentration or concentration at the steady state (continuous IV) were associated with increased neurotoxicity of cefepime and piperacillin [113,114].

Some studies have evaluated the clinical impact of therapeutic drug monitoring in intensive care and suggest favourable results. TDM enables to identify over and underexposures that occur in 30–75% of patients, and then adapt dosing regimens accordingly [115–117]. While TDM of antimicrobials might be beneficial in all patients in intensive care unit, it appears especially relevant in patients with severe infections or when alteration in drug PK is

very likely to occur, as in patients under RRT [118] or with augmented renal clearance [107]. The clinical value of TDM has been established for aminoglycosides and vancomycin. Regarding beta-lactams, TDM has yet to show a benefit on relevant clinical outcomes.

In addition, the availability of TDM for the various beta-lactams is an issue in routine clinical practice. The French study ANTI-BIOPERF, performed in 2016, provided interesting results about this topic. When the study was performed, only 21% of critical care/infectious diseases practitioners declared to have access to beta-lactams TDM. By comparison, vancomycin TDM was available for 97% of respondents. Moreover, fast provision of TDM may be hampered by technical or human factors. For example, HPLC assays require dedicated trained staff, are often performed in batch and are not available on a 24/7 basis [119,120]. Technical development is therefore required.

TDM can be optimised when combined with Bayesian dosing. This approach can estimate individual PK parameters based on a limited number of measured concentrations combined with population PK information. Covariates like body weight, renal function or serum albumin can be also included in the estimation to improve estimation precision. After Bayesian estimation of PK parameters, individualised dosages can thus be suggested from simulations to hit a defined concentration target [97,98]. Extended review of TDM clinical impact for beta-lactam can be found on the review of Sime et al., which highlighted promising results in detection of under-exposed patients, but no benefits were reported on clinical outcomes including mortality [13].

5. Conclusion

This literature review has highlighted large PK variability of beta-lactams, and specific changes in critically ill patients. This variability can be explained in part by specific covariates, mainly renal function and RRT, which can be used to identify a need for monitoring and dosage individualisation. Because of this variability, use of standard dosing regimens can often be sub-optimal, leading to a risk of under exposure and therapeutic failure. Therapeutic drug monitoring appears as the best approach to guide dosage, although its clinical benefits have to be clearly established by future prospective studies.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A>.
- [2] Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R53. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8945>.
- [3] Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Witebolle X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R126–9. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9091>.
- [4] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498–509. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2).
- [5] Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;77:3–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>.
- [6] Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care* 2011;15:R206. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10441>.
- [7] Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clech C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intens Care* 2012;2(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0145-5> [2016;6:48].
- [8] Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1–16. <http://dx.doi.org/10.2165/11318140-000000000-00000>.
- [9] Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2015.06.002>.
- [10] Arzuaga A, Arzuaga A, Maynar J, Maynar J, Gascón AR, Gascon AR, et al. Influence of renal function on the Pharmacokinetics of Piperacillin/Tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2005;45:168–76. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270004269796>.
- [11] Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012;40:1523–8. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318241e553>.
- [12] 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* 2014;58:1072–83. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
- [13] 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 Intens Care* 2012. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-2-35> [2:1 2012;2:35].
- [14] Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 2019;4:5. <http://dx.doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>.
- [15] Goodman Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics 12th edition*. McGraw Hill; 2011.
- [16] Arancibia A, Guttman J, González G, González C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:199–202. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.17.2.199>.
- [17] Nauta EH, Mattie H. Pharmacokinetics of flucloxacillin and cloxacillin in healthy subjects and patients on chronic intermittent haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2:111–21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1975.tb01566.x>.
- [18] Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, Holzgrabe U, Stephan U, Drusano GL, et al. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2497–507. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01477-06>.
- [19] Brown RM, Wise R, Andrews JM. Temocillin, in-vitro activity and the pharmacokinetics and tissue penetration in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1982;10:295–302. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/10.4.295>.
- [20] Bennett S, Wise R, Weston D, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:831–4. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.23.6.831>.
- [21] Kirby WM, Regamey C. Pharmacokinetics of ceftazidime compared with four other cephalosporins. *J Infect Dis* 1973;128(Suppl):S341–6. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_2.s341.
- [22] Barbhuiya RH, Forgue ST, Gleason CR, Knupp CA, Pittman KA, Weidler DJ, et al. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:552–7.
- [23] Nakayama I, Akieda Y, Yamaji E, Nitta Y, Ohishi M, Katagiri K, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous ceftiprome (HR810) to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1992;32:256–66.
- [24] Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, Prens EP, Michel MF. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2307–11. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.34.12.2307>.
- [25] Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1075–9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg003>.
- [26] Gower PE, Dash CH. The pharmacokinetics of cefuroxime after intravenous injection. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:221–7.
- [27] Cirillo I, Mannens G, Janssen C, Vermeir M, Cuyckens F, Desai-Krieger D, et al. Disposition, metabolism, and excretion of [14 C]doripenem after a single 500-milligram intravenous infusion in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3478–83. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00424-08>.
- [28] Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ, Holland S, McCrea J, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3506–11. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.46.11.3506-3511.2002>.
- [29] Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:85–8.
- [30] Carlier M, Noë M, De Waele JJ, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2600–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt240>.

- [31] Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1771–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq184>.
- [32] Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:278–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005>.
- [33] Lheureux O, Trepo E, Hites M, Cotton F, Wolff F, Surin R, et al. Serum β -lactam concentrations in critically ill patients with cirrhosis: a matched case-control study. *Liver Int* 2016;36:1002–10. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13039>.
- [34] Delattre IK, Musuamba FT, Jacqmin P, Taccone FS, Laterre P-F, Verbeeck RK, et al. Population pharmacokinetics of four β -lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin. *Clin Biochem* 2012;45:780–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.030>.
- [35] Joukhar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:385–91.
- [36] Laterre P-F, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carrin S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:891–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku465>.
- [37] De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carrin S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1382–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm467>.
- [38] Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope WW, Sharma R, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of ceftazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1495–502. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku564>.
- [39] Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Adequacy of high-dose cefepime regimen in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5463–9. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00389-15>.
- [40] Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolo R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 2010;14:R51. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8941>.
- [41] Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, Kim A, Crandon JL, Kuti JL, et al. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1476–81. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01141-08>.
- [42] Georges B, Conil J-M, Seguin T, Dieye E, Cougot P, Decun J-F, et al. Cefepime in intensive care unit patients: validation of a population pharmacokinetic approach and influence of covariables. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2008;46:157–64.
- [43] Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CMJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:987–93. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl349>.
- [44] Lipman J, Wallis SC, Boots RJ. Cefepime Versus Cefpirome: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg* 2003;114:9–54. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000077077.54084.B0>.
- [45] Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2559–61.
- [46] Sampol E, Jacquet A, Viggiano M, Bernini V, Manelli JC, Lacarelle B, et al. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:315–7.
- [47] Roos JF, Lipman J, Kirkpatrick CMJ. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in critically ill patients against Gram-negative bacteria. *Intensive Care Med* 2007;33:781–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0573-7>.
- [48] Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. Low cefpirome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med* 2001;27:363–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340000741>.
- [49] Joukhar C, Klein N, Mayer BX, Kreisnitz N, Delle Karth G, Palkovits P, et al. Plasma and tissue pharmacokinetics of cefpirome in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:1478–82.
- [50] Hanes SD, Wood GC, Herring V, Croce MA, Fabian TC, Pritchard E, et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000;179:436–40.
- [51] Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:184–91.
- [52] Buijk SLCE, Gyssens IC, Mouton JW, Van Vliet A, Verbrugh HA, Bruining HA. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:121–8.
- [53] Mimoz O, Soreda S, Padoin C, Tod M, Petitjean O, Benhamou D. Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethyl starch-induced hypoalbuminemia: a model to explore the effects of decreased protein binding capacity on highly bound drugs. *Anesthes* 2000;93:735–43.
- [54] Joynt 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* 2001;47:421–9.
- [55] Schleibinger M, Steinbach CL, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:525–33. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12636>.
- [56] Garot D, Respaud R, Lanotte P, Simon N, Mercier E, Ehrmann S, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:758–67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04005.5.x>.
- [57] Carlier M, Noë M, Roberts JA, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefuroxime in critically ill patients: non-standard dosing approaches are required to achieve therapeutic exposures. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2797–803. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku195>.
- [58] Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Kositpantawong N, Aeinlang N, Jul-langkoon M. Pharmacodynamics of doripenem in critically ill patients with ventilator-associated Gram-negative bacilli pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:434–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.07.014>.
- [59] Abdul-Aziz MH, Abd Rahman AN, Mat-Nor M-B, Sulaiman H, Wallis SC, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics of doripenem in critically ill patients with sepsis in a Malaysian intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:206–14. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01543-15>.
- [60] Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Kees MG. Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3108–11. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku226>.
- [61] Breilh D, Fleureau C, Gordien JB, Joanes-Boyou O, Texier-Maugein J, Rapaport S, et al. Pharmacokinetics of free ertapenem in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Minerva Anestesiol* 2011;77:1058–62.
- [62] Brink AJ, Richards GA, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:432–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005>.
- [63] Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:277–84. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl485>.
- [64] Boselli E, Breilh D, Saux M-C, Gordien J-B, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:2059–62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0401-5>.
- [65] Burkhardt O, Majcher-Peszynska J, Borner K, Mundkowski R, Drewelow B, Derendorf H, et al. Penetration of ertapenem into different pulmonary compartments of patients undergoing lung surgery. *J Clin Pharmacol* 2005;45:659–65. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270005276117>.
- [66] Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3304–10. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01318-06>.
- [67] Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:539–49. <http://dx.doi.org/10.2165/00030388-200544050-00007>.
- [68] Daaily E, Kergueris MF, Pannier M, Jolliet P, Bourin M. Population pharmacokinetics of imipenem in burn patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:645–50.
- [69] Tegeger I, Schmidtko A, Brütigam L, Kirschbaum A, Geisslinger G, Lötsch J. Tissue distribution of imipenem in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:325–33. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2002.122526>.
- [70] Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:231–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.04.019>.
- [71] Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, De Myttenaere-Bursztein SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:105–10.
- [72] Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem 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* 2009;64:142–50. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp139>.
- [73] Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care* 2014;18:565. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0565-2>.
- [74] Shotwell MS, Nesbitt R, Madonia PN, Gould ER, Connor MJ, Salem C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended infusion versus short infusion piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1377–83. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10260915>.
- [75] Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluca A, Maynar J, Sánchez Izquierdo JA, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobac-

- tam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:180–9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt304>.
- [76] Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent J-L, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15:R137. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10257>.
- [77] Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:881–5.
- [78] Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1557–60. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.5.1557-1560.2002>.
- [79] Lorenzen JM, Broll M, Kaefer V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, et al. Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:385–90. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05690611>.
- [80] Meyer B, Ahmed el Gendy S, Delle Karth G, Locker GJ, Heinz G, Jaeger W, et al. How to calculate clearance of highly protein-bound drugs during continuous venovenous hemofiltration demonstrated with fluoxacillin. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:135–40. <http://dx.doi.org/10.1159/000070997>.
- [81] Carlier M, Taccone FS, Beumier M, Seyler L, Cotton F, Jacobs F, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefepime in septic shock patients receiving continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:413–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.020>.
- [82] Isla A, Gascón AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther* 2005;27:599–608. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.05.004>.
- [83] Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3148–55. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.11.3148-3155.2001>.
- [84] Banyai M, Thalhammer F, El-Menyawi I, Heinz G, Traunmüller F, Siostrzonek P. Pharmacokinetics of cefiprome during continuous venovenous hemofiltration: rationale for an 8-hour dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:368–72. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2000.105352>.
- [85] Traunmüller F, Schenk P, Mittermeyer C, Thalhammer-Scherer R, Ratheiser K, Thalhammer F. Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:129–34.
- [86] Mariat C, Venet C, Jehl F, Mwewa S, Lazarevic V, Diconne E, et al. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit Care* 2006;10:R26. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3993>.
- [87] Vossen MG, Wenisch JM, Maier-Salamon A, Fritsch A, Saria K, Zuba C, et al. Doripenem treatment during continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:1687–94. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01801-15>.
- [88] Roberts JA, Udy AA, Bullitta JB, Stuart J, Jarrett P, Starr T, et al. Doripenem population pharmacokinetics and dosing requirements for critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2508–16. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku177>.
- [89] Ohchi Y, Hidaka S, Goto K, Shitomi R, Nishida T, Abe T, et al. Effect of hemopurification rate on doripenem pharmacokinetics in critically ill patients receiving high-flow continuous hemodiafiltration. *Yakugaku Zasshi* 2011;131:1395–9.
- [90] Varghese JM, Jarrett P, Wallis SC, Boots RJ, Kirkpatrick CMJ, Lipman J, et al. Are interstitial fluid concentrations of meropenem equivalent to plasma concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy? *J Antimicrob Chemother* 2015;70:528–33. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku413>.
- [91] Langgartner J, Vasold A, Glück T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008;34:1091–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1034-7>.
- [92] Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, Thomas J, Davis J, Fowler S, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2974–8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01582-09>.
- [93] Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003;49:280–6. <http://dx.doi.org/10.1159/000074527>.
- [94] Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:701–4.
- [95] Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Critical Care Medicine* 2000;28:3412–6.
- [96] Robatel C, Decosterd LA, Biollaz J, Eckert P, Schaller MD, Buclin T. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 2013;43:1329–40. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270003260286>.
- [97] Isla A, Maynar J, Sánchez Izquierdo JA, Gascón AR, Arzuaga A, Corral E, et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1294–304. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270005280583>.
- [98] Eyler RF, Vilay AM, Nader AM, Heung M, Pleva M, Sowinski KM, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis or hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1320–6. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02090-12>.
- [99] Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaefer V, Kumar V, Welte T, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:267–71. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn472>.
- [100] Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2421–8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.6.2421-2428.2005>.
- [101] Isla A, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Bueno L, Solinís MÁ, Maynar J, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:173–80. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200847030-00003>.
- [102] Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6165–70. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00951-13>.
- [103] Cheng Y, Abdul-Aziz M-H, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018;10:S629–41. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.09.154>.
- [104] Lugo G, Castaneda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med* 1997;25:806–11.
- [105] Medelín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, Rubio-Alvaro N, Rueda-Naharro A, Blasco-Navalpotro MA, et al. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01249-17>.
- [106] Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Crit Care Med* 2014;42:520–7. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.000000000000029>.
- [107] Huttner A, Dach von E, Kenzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:385–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017>.
- [108] Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:624–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.022>.
- [109] Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6343–8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01291-12>.
- [110] Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:99–110. <http://dx.doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>.
- [111] Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Ducheyron D, Gaillot T, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLE) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intens Care* 2012;2:1. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0093-5> [2015;5:58].
- [112] Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
- [113] Huwlyer T, Lenggenger L, Abbas M, Lorenzini KI, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017;1–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.005>.
- [114] Quinton M-C, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:1–6. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00654-17>.
- [115] Blondiaux N, Wallet FDR, Favory RL, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J*

- Antimicrob Agents 2010;35:500–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018>.
- [116] Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:332–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008>.
- [117] Fournier A, Eggimann P, Pagani J-L, Revelly J-P, Decosterd LA, Marchetti O, et al. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns* 2015;41:956–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.01.001>.
- [118] Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:589–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.009>.
- [119] Charmillon A, Novy E, Agrinier N, Leone M, Kimmoun A, Levy B, et al. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:625–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.019>.
- [120] Carlier M, Stove V, Wallis SC, De Waele JJ, Verstraete AG, Lipman J, et al. Assays for therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics: A structured review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:367–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.06.016>.
- [121] Delattre IK, Musuamba FT, Verbeeck RK, Dugernier T, Spapen H, Laterre P-F, et al. Empirical models for dosage optimization of four β -lactams in critically ill septic patients based on therapeutic drug monitoring of amikacin. *Clin Biochem* 2010;43:589–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.12.007>.

2.3.4 Discussion

Ce travail montre bel et bien que la pharmacocinétique des bêta-lactamines chez les patients en réanimation est altérée par rapport aux patients non-critiques. En effet, ces patients présentent à la fois une variabilité plus importante et, dans de nombreux cas des valeurs médianes/moyennes significativement différentes. Il montre également les principales covariables influençant la pharmacocinétique des bêta-lactamines en réanimation : fonction rénale, poids corporel, et épuration extra-rénale. Le taux de protéines plasmatiques dont l'albumine étant également identifié pour les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques. La meilleure façon de gérer cette variabilité au sein de cette population fortement hétérogène est, à notre connaissance, d'utiliser le suivi thérapeutique des bêta-lactamines par la mesure des concentrations plasmatiques en temps réel. Dans les meilleures configurations, il serait judicieux d'y combiner une adaptation posologiques bayésienne basée sur des modèles pharmacocinétique de population. En effet, l'utilisation de modèles pharmacocinétique en routine permettrait la prise en compte de ces covariables expliquant une partie de la variabilité résiduelle des paramètres pharmacocinétiques estimés. Ainsi cette approche permet la détermination d'une posologie individualisée basée sur l'atteinte de cibles PK/PD variant en fonction de l'anti-infectieux considéré et la CMI du germe.

Ce travail a eu pour but premier de dresser un tableau actualisé de la variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines dans le but d'établir des recommandations sur leur utilisation en soins critiques (161). Parmi les points abordés, il a été recommandé en conséquence:

- D'évaluer systématiquement et quotidiennement les sources de variabilité chez les patients en réanimation.
- De déterminer la clairance de la créatinine (par mesure des concentrations urinaire) lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée ou qu'une valeur de concentration en bêta-lactamine est mesurée.
- De mesurer l'albuminémie au moins au cours du traitement et lorsqu'une valeur de concentration en bêta-lactamine est mesurée.

Malgré les limites inhérentes aux études analysées, ces recommandations proviennent directement des conclusions de cet article. Néanmoins, l'état actuel des connaissances nous suggère des marches à suivre pour mieux apprécier la variabilité des bêta-lactamines en réanimation. Dans le contexte de l'ARC ou de l'IRA, une meilleure estimation de la fonction rénale ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes intervenants en épuration extra-rénale représentent des axes intéressants. Pour ce faire, un marqueur biologique endogène doit être en mesure de calculer de façon précise et dynamique la fonction rénale des patients hospitalisés en réanimation. A ce jour, la créatininémie et la cystatine C sont les principaux marqueurs candidats et ont été utilisés pour estimer le débit de filtration glomérulaire des patients dans différentes formules. Nous avons mentionné précédemment l'équation de Jelliffe qui se démarque des autres dans le fait qu'elle prend en compte deux mesures de créatininémie à un jour d'intervalle (142). Cette approche pourrait avoir un intérêt dans ce contexte réanimatoire où la fonction rénale peut être instable et devrait être investiguée davantage et pourquoi pas être adaptée à la cystatine C (144). Néanmoins, la filtration glomérulaire n'est pas l'unique mécanisme de clairance rénale des bêta-lactamines qui subissent également un phénomène de sécrétion tubulaire peu étudié chez anti-infectieux de façon générale. Cette sécrétion est médiée par des transporteurs membranaires du système OATP (Organic anion transporters proteins) pour les bêta-lactamines (162) et peut être inhibé par des médicaments, par exemple le probénécide (utilisé dans le traitement de la goutte) avec une utilisation historique dans le traitement de la Syphilis avec la pénicilline G (163). Des études restent à conduire pour évaluer les modifications éventuelles de la sécrétion tubulaire chez les patients en réanimation.

Autre axe qui mérite intérêt : celui de la fixation aux protéines plasmatiques. En effet, la variabilité de la forme libre des bêta-lactamines n'est seulement objectivée par quelques études. Cela occulte la variabilité pharmacocinétique réelle des bêta-lactamines car seule cette fraction libre est diffusable au sein des organes infectés. L'utilisation plus large de la mesure de la fraction libre ainsi que la mesure de concentrations intra-tissulaires via microdialyse serait d'un intérêt certain. Même en dehors de celles fortement liées aux protéines (ertapénème, ceftriaxone...), une meilleure compréhension de l'évolution du taux de fixation aux protéines de certaines bêta-lactamines par la mesure de la fraction libre permettrait à la fois d'étudier leur distribution tissulaire, leur excrétion (biliaire, rénale ou extra-rénale) et par extension leurs clairance et volume de distribution respectifs (150).

Ces recommandations ont également proposé de maximiser l'atteinte des cibles PK/PD ($\%t_{\geq CMI}$) comme un allongement du temps de perfusion ainsi que d'utiliser une dose de charge pour une atteinte plus rapide de concentrations thérapeutiques. Basé sur la PK/PD des bêta-lactamines, cette revue de la littérature contribue au fait de suggérer des doses plus importantes en réanimation par rapport à la population normale de part un volume de distribution plus important. Il est également suggéré un monitoring en temps réel des concentrations minimales (ou à l'état d'équilibre pour les perfusions continues) notamment en cas d'utilisation de techniques d'épuration extra-rénale en plus des cas identifiés de risque d'échec thérapeutique (bactéries présumées pour avoir une CMI haute, bactéries non fermentantes, infection respiratoire basse, patients en choc septique). Néanmoins, pour permettre cela, un investissement significatif dans la disponibilité des techniques de dosage devra être effectué. En effet, beaucoup de laboratoires de biologie médicale ne disposent pas de ces techniques ou ne sont pas en mesure d'effectuer ces dosages en continu (7j/7 et 24h/24).

Comme surligné par l'éditorial de Crass et al. paru dans ce volume (164), malgré le nombre relativement important d'études incluses, la qualité des données reste limitée de par leur méthodologie (faible nombre de patients inclus, nombre de prélèvements limités) et la présentation de résultats inhomogènes entre les différentes études. Il est également à noter que peu d'études se sont focalisées sur certaines bêta-lactamines comme l'amoxicilline, la témocilline ou la cloxacilline. Malgré une utilisation moins large que la pipéracilline ou le meropénème, ces molécules peuvent être de grand intérêt une fois que l'agent pathogène est caractérisé (espèce, phénotype de résistance). Ces limites pourraient être réduites par la réalisation études multicentriques au niveau international, mais elles restent difficiles à mettre en place pour répondre aux besoins actuels.

Partie 2 : Implications pratiques pour le patient en réanimation

Chapitre 1. Atteinte des cibles PK/PD

Du fait des différentes modifications pharmacocinétiques observées en réanimation exposées précédemment, résumées par une augmentation du volume de distribution, des altérations variées de la clairance associées à une augmentation générale de la variabilité pharmacocinétique, il est attendu que les concentrations en anti-infectieux seront au moins plus variables, si ce n'est pas diminuées par rapport à la population générale pour une même posologie, voire même pour des posologies augmentées.

En effet, les posologies en anti-infectieux sont généralement majorées en réanimation. Cela a pu être démontré par de nombreuses études dont l'une des plus marquante est l'étude DALI (Defining antibiotic levels in intensive care) qui a montré une grande proportion de patients sous-exposés en anti-infectieux. Des résultats publiés sont résumés dans le tableau 3 (165,166). Concernant les aminosides, les études AMINO I et II ont clairement montrés un besoin d'utiliser des posologies pour ces antibiotiques connus pour leur volume distribution augmenté (167,168).

Tableau 3: Atteinte des cibles PK/PD chez les patients en réanimation

Anti-infectieux (référence)	Nombre de patients inclus	Dose journalière	Cibles PK/PD [§]	Taux d'atteinte
Vancomycine (165)	24 en perfusion continue	27 mg/kg (18-32)	AUC _{24h} /CMI ≥ 400	88%
			Cmin ≥ 15mg/L	71%
	18 en perfusion intermittente	27 mg/kg (18-32)	AUC _{24h} /CMI ≥ 400	50%
			Cmin ≥ 15mg/L	39%
Fluconazole (166)	15	4.9 mg/kg (2.3-5.0)	AUC _{24h} ≥ 100*	86%
			AUC _{24h} ≥ 200*	67%
			AUC _{24h} ≥ 400*	13%

Anti-infectieux (référence)	Nombre de patients inclus	Dose journalière	Cibles PK/PD [§]	Taux d'atteinte
Amoxicilline (160)	71	6 g (3.5-6)	100%fT _{>CMI}	18.3%
			100%fT _{>4xCMI}	11.3%
Ampicilline (160)	18	12 g (8.3-12)	100%fT _{>CMI}	33.3%
			100%fT _{>4xCMI}	22.2%
Cefazoline (160)	14	3 g (3-4)	100%fT _{>CMI}	78.6%
			100%fT _{>4xCMI}	14.3%
Cefepime (160)	14	6 g (5.0-6.0)	100%fT _{>CMI}	78.6%
			100%fT _{>4xCMI}	71.4%
Ceftriaxone (160)	33	2 g (2-4)	100%fT _{>CMI}	93.9%
			100%fT _{>4xCMI}	87.9%
Doripénème (160)	13	1.75 g (1.5-3)	100%fT _{>CMI}	76.9%
			100%fT _{>4xCMI}	30.8%
Pipéracilline (160)	109	12.0 g (12.0-16.0)	100%fT _{>CMI}	67%
			100%fT _{>4xCMI}	30.3%
Méropénème (160)	89	3.0 g (3.0-4.0)	100%fT _{>CMI}	69.7%
			100%fT _{>4xCMI}	41.6%
Amikacine (167)	47	30 mg/kg	C _{max} ≥ 60mg/L	77%
(169)	66	22.6 ± 6.9 mg/kg	C _{max} ≥ 60mg/L	24%
Gentamicine (167)	16	8 mg/kg	C _{max} ≥ 30mg/L	6%
(169)	24	6.6 ± 2.3 mg/kg	C _{max} ≥ 30mg/L	4%

Légende : AUC_{24h} : aire sous la courbe sur 24h ; C_{min} : concentration minimale, C_{max} : concentration maximale ; CMI : Concentration minimale inhibitrice.

Résultats exprimés en médiane (intervalle inter-quartile) ou moyenne ± écart-type.

[§] Les CMI considérées étaient soit des valeurs déterminées sur isolats ou présumées (valeurs seuils épidémiologiques de l'EUCAST (170))

* résultats pour une CMI présumé de 1 (sensible), 2 (intermédiaire) et 4 mg/L (résistant)

1.1 Atteinte des cibles PK/PD : focus sur l'amikacine

1.1.1 Introduction aux travaux

L'amikacine fait partie de la classe des aminosides qui furent découverts de manière contemporaine aux pénicillines. C'est un dérivé hémi-synthétique ayant pour avantage d'être résistant vis-à-vis de certaines enzymes bactériennes inactivant les aminosides (171). En effet, ils possèdent une action antimicrobienne par inhibition de la synthèse protéique des bactéries par affinité à l'ARN ribosomique 16S (172). Malgré une utilisation de longue date en thérapeutique, ses utilisations sont actuellement réservées aux cas d'infections graves en combinaison avec d'autres antibiotiques ou pour des infections urinaires compliquées cette fois en monothérapie aux posologies de 15-20 mg/kg (63). Mais les données disponibles en réanimation semblent proposer des doses plus importantes jusque 30 mg/kg (167,168,173) afin d'atteindre la cible PK/PD historique qui est un ratio entre la concentration maximale (effet concentration dépendant) et la CMI situé entre 8 et 10 (174,175). Ils possèdent une action synergique avec les bêta-lactamines (176,177) et possèdent un effet inoculum et post-antibiotique favorables (178-180). Malgré leur toxicité, les aminosides permettent d'élargir grandement le spectre antibactérien. Mais cet effet est fugace à cause de la présence d'un mécanisme résistance adaptatif qui peut rapidement se mettre en place empêchant son action sur le long terme (181,182).

D'un point de vue pharmacocinétique, cette classe montre une importante variabilité dans la population générale, qui l'est encore davantage en réanimation comme le montre la revue de Marsot et al (183). Avec un faible volume de distribution et une clairance dépendante de la fonction rénale, ces antibiotiques sont également des néphrotoxiques notables. Les concentrations résiduelles ou l'AUC cumulée sont des déterminants de cette néphrotoxicité (184-187). Compte tenu d'une forte prévalence d'IRA en réanimation, de l'ordre de 50% des patients (136), l'utilisation des aminosides et de l'amikacine est risquée dans ce contexte car la mortalité s'est montrée majorée chez les patients développant une IRA associée aux aminosides (44.5% contre 29.1%) (188).

Basé sur le principe que l'antibiothérapie doit être efficace le plus précocement possible dès l'identification d'un sepsis (49), le but de ce travail était d'identifier les patients à risque de sous dosage en amikacine dès la première dose à l'aide de covariables d'accès aisés au clinicien.

1.1.2 Résumé de l'article

L'effet antibactérien et la réponse clinique des aminosides ont été corrélés avec le ratio du pic plasmatique (C_{max}) sur la concentration minimale inhibitrice bactérienne (CMI). Une cible de $C_{max} \geq 60-80$ mg/L est recommandée en France pour l'amikacine. Il a été montré que cette cible n'était pas atteinte pour une grande proportion de patients hospitalisés en soins critiques. Une analyse rétrospective a été effectuée dans le but d'identifier les déterminants de l'atteinte d'une $C_{max} \geq 80$ mg/L sur le premier pic d'amikacine chez 339 patients hospitalisés en réanimation traités par amikacine. L'influence des variables disponibles sur l'atteinte de la cible de C_{max} a été analysée utilisant un arbre de régression et de classification (CART, Classification and regression tree) et une régression logistique. La valeur de C_{max} moyenne chez les 339 patients était de 73 ± 23.3 mg/L avec un taux d'atteinte de la cible (TAR, target attainment rate, $C_{max} \geq 80$ mg/L) de 37.5%. Dans l'analyse CART, la variable identifiée comme la plus prédictive de l'atteinte de la cible était le ratio entre dose d'amikacine administrée et la masse maigre (LBW, lean body weight). Le TAR était de 60.1% avec une dose/LBW ≥ 37.8 contre 19.9% chez les patients avec dose/LBW plus faible (Odds-ratio, OR = 6.0 (intervalle de confiance à 95%, IC 95% : 3.6-10.2)). La fonction rénale était retrouvée comme le second prédicteur pour l'atteinte de la C_{max} cible. L'analyse par régression logistique a identifié la dose par kilogramme de poids idéal (OR = 1.13 (IC 95% : 1.09-1.17)) et la clairance de la créatinine (OR = 0.993 (IC 95% : 0.988-0.998)) comme des prédicteurs du TAR. Basé sur ces résultats, une dose d'amikacine ≥ 37.5 mg par kilogramme de LBW devrait être utilisée pour optimiser l'atteinte d'une $C_{max} \geq 80$ mg/L après une première administration d'amikacine. Une dose encore plus importante serait nécessaire chez les patients avec une fonction rénale normale.

1.1.3 *Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients*

Article publié dans *Fundamental & Clinical Pharmacology* (Impact Factor 2018 : 2.23) sous la référence :

Boidin C, Jenck S, Bourguignon L, Torkmani S, Roussey-Jean A, Ledochowski S, Roussey-Jean A, Ledochowski S, Marry L, Ammenouche, Dupont H, Marcon F, Allaouchiche B, Bohé S, Lepape A, Goutelle S, Friggeri A. Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2018 Dec;32(6):669–77.

Ce travail a également pu être présenté en communication orale à la réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI), le 19 Décembre 2017 à Paris sous le titre suivant : *Les déterminants du premier pic plasmatique d'amikacine en réanimation.*

Données supplémentaires non publiées :

L'analyse CART par régression permettant l'analyse de la Cmax sous un mode continu (et non par classification qui analyse une réponse catégorielle ; cf partie matériel et méthodes) n'a pas été présentée au sein de l'article pour des raisons de clarté. Cet arbre de régression est présenté en annexe (Figure 19) et montre encore une fois la dose sur le poids exprimé en masse maigre comme premier prédicteur, les prédicteurs secondaires étant la fonction rénale et la surface corporelle.



ORIGINAL
ARTICLE

Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients

Clément Boidin^{a,b,*}, Sophie Jenck^c, Laurent Bourguignon^{a,b,d}, Sejad Torkmani^c, Aurore Roussey-Jean^c, Stanislas Ledochowski^c, Lucie Marry^e, Nacim Ammenouche^e, Hervé Dupont^e, Frédéric Marçon^f, Bernard Allaouchiche^{c,g}, Julien Bohé^{c,g}, Alain Lepape^{c,h}, Sylvain Goutelle^{a,b,d}, Arnaud Friggeri^{c,g,h}

^aGroupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Hôpital Pierre Garraud, Hospices Civils de Lyon, 136 rue du Commandant Charcot, 69322 Lyon Cedex 5, France

^bLaboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, University of Lyon, Bât. Grégor Mendel, 43 bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

^cGroupement Hospitalier Sud, Service d'Anesthésie et de Réanimation, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

^dISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 8 Avenue Rockefeller, 69003 Lyon, France

^eService d'Anesthésie et de Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Site Sud, 80054 Amiens Cedex 1, France

^fService de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Site Sud, 80054 Amiens Cedex 1, France

^gFaculté de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 165 Rue du Petit Revoyet, 69600 Oullins, France

^hLaboratoire des Pathogènes Émergents, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5308, Inserm U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, University of Lyon, 21 avenue Tony Garnier, 69365 Lyon cedex 07, France

Keywords

amikacin,
intensive care,
pharmacodynamics,
pharmacokinetics

Received 25 January 2018;
revised 26 March 2018;
accepted 9 April 2018

*Correspondence and reprints:
clement.pharm@gmail.com

ABSTRACT

Amikacin antimicrobial effect has been correlated with the ratio of the peak concentration (C_{\max}) to the minimum inhibitory concentration. A target $C_{\max} \geq 60$ –80 mg/L has been suggested. It has been shown that such target is not achieved in a large proportion of critically ill patients in intensive care units. A retrospective analysis was performed to examine the determinants of $C_{\max} \geq 80$ mg/L on the first peak in 339 critically ill patients treated by amikacin. The influence of available variables on C_{\max} target attainment was analyzed using a classification and regression tree (CART) and logistic regression. Mean C_{\max} in the 339 patients was 73.0 ± 23.9 mg/L, with a target attainment rate (TAR, $C_{\max} \geq 80$ mg/L) of 37.5%. In CART analysis, the strongest predictor of amikacin target peak attainment was dose per kilogram of lean body weight (dose/LBW). TAR was 60.1% in patients with dose/LBW ≥ 37.8 vs. 19.9% in patients with lower dose/LBW (OR = 6.0 (95% CI: 3.6–10.2)). Renal function was a secondary predictor of C_{\max} . Logistic regression analysis identified dose per kilogram of ideal body weight (OR = 1.13 (95% CI: 1.09–1.17)) and creatinine clearance (OR = 0.993 (95% CI: 0.988–0.998)) as predictors of target peak achievement. Based on our results, an amikacin dose ≥ 37.8 mg/kg of LBW should be used to optimize the attainment of $C_{\max} \geq 80$ mg/L after the first dose in critically ill patients. An even higher dose may be necessary in patients with normal renal function.

INTRODUCTION

Amikacin is a bactericidal concentration-dependent antibiotic mainly used to treat Gram-negative infections [1]. Once daily administration limits its nephrotoxicity and ototoxicity [2,3] and is supported by its postantibiotic effect [4]. In intensive care units (ICUs), amikacin is widely used as a first-line antibacterial agent for probabilistic treatment of sepsis, most often in combination with a beta-lactam. Recent recommendations support an early initiation of a dual antimicrobial therapy including an aminoglycoside early after diagnosis of sepsis to improve clinical outcome [5–7]. So, it is critical that effective concentration in plasma and the infection site are achieved after the first aminoglycoside injection. The widely accepted pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) target for amikacin is a peak concentration (C_{\max})-to-minimum inhibitory concentration (MIC) ratio of 8–10 [8–11]. Therefore, a target $C_{\max} \geq 64$ –80 mg/L should be achieved, that is 8–10 times the susceptibility breakpoint (ECOFF) defined by EUCAST for *Enterobacteriaceae* [12]. Furthermore, even higher C_{\max} values may be necessary in patients infected by *Pseudomonas aeruginosa* (ECOFF = 16 mg/L) and with ventilator-associated pneumonia due to poor aminoglycoside lung penetration [13,14].

Achieving such high aminoglycoside C_{\max} appears to be difficult in septic ICU patients. At a dosing regimen of 15 mg/kg of actual total body weight, Gálvez *et al.* showed that none of their ICU patients reached a C_{\max} of 60 mg/L on the first administration and suggested a loading dose of 30 mg/kg to obtain sufficient concentrations in 76% of cases [15]. In critically ill patients who received 25 mg/kg of amikacin, about 30–40% of C_{\max} were lower than 64 mg/L and only 24% of C_{\max} were ≥ 60 mg/L for a mean dose of 22.6 mg/kg [15–18]. Low aminoglycoside peak concentrations in ICU patients are likely due to the well-documented alterations of drug PK. Capillary leak associated with multiple organ dysfunction syndromes and positive fluid balances lead to increased distribution volumes (Vd). Moreover, ICU patients often have widely variable drug clearances in relation to various alterations of renal function: Augmented renal clearance may cause underexposure while acute kidney injury may result in overexposure. In addition, drug clearance may be modified by the frequent use of renal replacement therapies. Such situations can have major effects on amikacin PK

[10,11]. These PK changes make it difficult to predict amikacin C_{\max} and the secondary optimization of PK/PD targets in response to the first dose. While therapeutic drug monitoring can be helpful for dose individualization after the first dose [11,19], the identification of clinical determinants of efficacy of the first amikacin peak in ICU patients is necessary.

The aim of our work was to identify the determinants of the first amikacin peak concentration among easily accessible variables in a population of ICU patients with sepsis.

MATERIALS AND METHODS

Study population

This was a retrospective study in two critical care units (Lyon-Sud hospital, Hospices civils de Lyon, Lyon, France and Amiens university hospital, Amiens, France) that included all adult ICU patients who received at least one dose of amikacin and had a first peak concentration measurement between December 2007 and March 2010 for Amiens' cohort and between September 2009 and May 2015 for Lyon's cohort. This study was approved by the local ethics committee of the university hospitals of Lyon and Amiens that waived patient consent considering its retrospective and noninterventional characteristics.

Amikacin was administered as a 30-min infusion via an electric syringe pump system. The maximum plasma concentration was sampled 1 h after the infusion start in accordance with national French recommendations [20]. This sampling schedule is also in agreement with the study from Kashuba *et al.* that used C_{\max} defined as the concentration obtained 30 min after the end of a 30-min infusion and identified $C_{\max}/\text{MIC} \geq 10$ as a predictor of clinical response to aminoglycoside [9].

Amikacin concentration was determined using a immunoturbidimetry assay (Multigent[®] Amikacin, Abbott Diagnostics, IL, USA) on an Architect[®] c8000[®] system. The limit of quantification of the technique was 0.52 mg/L. Maximum inter-day variability was 1.50% at mean concentrations of 4.62, 15.5 and 30.71 mg/L. Amikacin dose and peak concentration after this first dose were extracted from the patients' medical file. Demographic and biological data were recorded on the day of the infusion plus or minus one day if they were missing. These covariates included actual total body weight, height, age, gender, and serum creatinine.

Data analysis

We performed a classification and regression tree (CART) analysis as well as a logistic regression to identify the variables predictive of amikacin peak concentration.

Twenty-two variables were examined as potential predictors of amikacin peak concentration: age, height, actual total body weight (TBW), sex, serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$), creatinine clearance (CCR) estimated by the original Cockcroft-Gault equation (CCR_{CG} , in mL/min) [21], glomerular filtration rate (GFR) estimated by the Modification of Diet in Renal Disease (GFR_{MDRD}) equation (in $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) [22], GFR estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration ($\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}}$) equation (in $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) [23], body surface area (BSA) estimated by the Boyd equation [24], body mass index (BMI, in kg/m^2) [25], ideal body weight (IBW) estimated by the Devine equation [26], lean body weight (LBW) estimated by the method from Green and Duffull [27], corrected body weight (CBW) estimated by the method from Traynor et al. [28], adjusted body weight as calculated by Bauer et al. [29] (ABW , calculated as $\text{IBW} + 0.4 \cdot (\text{TBW} - \text{IBW})$ in patients with $\text{TBW} > \text{IBW}$ and as TBW otherwise), amikacin dose (in mg) as well as amikacin dose adjusted for each body size descriptors: dose/TBW, dose/BSA, dose/BMI, dose/IBW, dose/LBW, dose/CBW, and dose/ABW.

Basically, CART is a nonparametric regression method that produces a partition of the space including the variable of interest. It uses a binary partitioning technique, splitting predictors at nodes into two areas of maximum homogeneities. This homogeneity is assessed by an index (the Gini's diversity index was used in this study) and achieve an optimal value when all patients are classified in pure homogeneity groups. CART algorithm stops when the partition does not provide any gain on this index. When the partition is completed, a constant value of the dependent variable is predicted within each area. Then, the optimal size of the tree is evaluated by a pruning step similar to forward addition/backward deletion procedures that are commonly used in other regression techniques. More information about this method can be found elsewhere [30].

Using amikacin peak level as a binary variable defined here as achievement of $C_{\text{max}} \geq 80 \text{ mg/L}$, this analysis provided a binary classification and cutoff values of continuous predictors. The minimal number of observations per tree leaf was fixed at 35, that is, about 10% of the population sample size. The Fisher exact

test was used to compare the frequency of $C_{\text{max}} \geq 80 \text{ mg/L}$ between tree leaves and derive odds ratio associated with the node variable for the strongest predictors.

Logistic regression was also performed to confirm results from CART and identify potential continuous relationships between the dependent variable and predictors. We examined the same 22 variables as potential predictors of amikacin peak $\geq 80 \text{ mg/L}$ in the logistic model. Variables were retained in forward addition if the associated P -value of the likelihood ratio test was ≤ 0.05 . Statistical significance was set at $P \leq 0.01$ in the backward deletion procedure.

Predictive performances of the two final models (i.e. CART-derived and logistic model) in predicting $C_{\text{max}} \geq 80 \text{ mg/L}$ were assessed using receiver operating characteristic (ROC) defined as the plot of the true-positive rate (sensitivity) vs. the false-positive rate ($1 - \text{specificity}$). Positive and negative predictive values were also calculated. Ninety-five percent pointwise confidence bounds for the AUC were obtained by bootstrap procedure ($n = 1000$ replicates).

All statistical tests were two-tailed, with statistical significance set at 5%. All analyses were performed within the MATLAB[®] software (version 2017b, The Mathworks[®], Natick, MA, USA).

RESULTS

Three hundred and thirty-nine patients were included in the analysis. Available characteristics of the study population are shown in *Table I*. The mean dose was 25.7 mg/kg of TBW with a standard deviation (SD) of 5.1 mg/kg (minimum, 11.0 mg/kg ; maximum, 47.1 mg/kg). Of note, 106 patients (31.2%) were overweighted ($25 < \text{BMI} \leq 30$) and 107 patients (31.6%) were obese ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$).

The classification tree of predictors of amikacin $C_{\text{max}} \geq 80 \text{ mg/L}$ is shown in *Figure 1*. Amikacin dose expressed per kilogram of lean body weight was the strongest predictor of amikacin peak concentration. The proportion of patients achieving the target peak was significantly greater in those with dose/LBW ≥ 37.8 than in those with dose/LBW lower than this threshold (60.1% vs. 19.9%, $P < 0.001$) and this corresponded to a threefold greater probability of achieving the target peak.

In patients with low dose/LBW (< 37.8), the peak target attainment rate was as low as 6.5% in patients with $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} \geq 83.6 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, while the

peak target attainment was significantly greater in patients with lower $GFR_{CKD-EPI}$ values (36.9%, $P < 0.001$). In patients with $dose/LBW \geq 37.8$, renal function was also the secondary predictor of amikacin peak, but expressed as CCR_{CG} . The estimated cutoff value (87.3 mL/min) was remarkably similar to that of $GFR_{CKD-EPI}$ in the low dose/LBW group. Creatinine clearance < 87.3 mL/min was associated with a 2.5 greater probability of achieving the target peak concentration of amikacin. Overall, patients with amikacin dose ≥ 37.8 mg per kg of LBW and impaired renal function ($CCR_{CG} < 87.3$ mL/min) showed the highest proportion of amikacin target peak attainment ($>70\%$). Other predictors were identified in each subtree, including dose/TBW, age, dose, and BSA, but the influence of those determinants on the target attainment rate was limited.

In the univariate logistic regression analysis, 18 variables significantly influenced the probability of an amikacin peak ≥ 80 mg/L: age, height, male sex, GFR_{MDRD} , $GFR_{CKD-EPI}$, CCR_{CG} , TBW, BMI, IBW, BSA, amikacin dose, dose/TBW, dose/IBW, dose/ABW, dose/LBW, dose/CBW, dose/BSA, dose/BMI. The variable associated with the largest increase in the log-likelihood (+60.7 points, $P < 0.0001$) was dose/IBW and was selected for subsequent bivariate analysis. The addition of CCR_{CG} provided the largest increase in the log-likelihood compared with the univariate model (+10.5 points, $P = 0.0012$). Subsequent addition of dose/ABW marginally improved the fit but was not retained in the backward deletion. The final model shown in Table II included dose/IBW and CCR_{CG} as significant independent predictor of amikacin peak target attainment. The proportion of patients achieving the target peak increased with dose/IBW (e.g. +239% for a 10 mg/kg (IBW) increase in dose) and decreased with CCR_{CG} (e.g. -30% for a 50 mL/min increase in CCR_{CG}).

The ROC curves showing the models predictive performances are shown in Figure 2. The area under the ROC curve was 0.83 (95% CI: 0.78–0.87) for the classification tree and 0.78 (95% CI: 0.72–0.82) for the logistic regression model. Respective values of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values are summarized in Table III.

DISCUSSION

Achieving therapeutic peak concentration of amikacin with the first dose is challenging in ICU patients. In the present study, 148 (37.5%) and 214 (63.1%) patients

Table I Characteristics of patients included in the analysis

Variable	Mean	SD
Age (year)	61.6	15.9
Male gender (%)	63%	/
Patient in septic shock (%)	52.4%	/
Height (cm)	167.7	9.2
TBW (kg)	78.4	19.2
Weight descriptors		
IBW (kg)	62.7	8.0
ABW (kg)	68.0	10.8
LBW (kg)	53.7	8.7
CBW (kg)	77.4	20.0
BMI (kg/m ²)	27.9	6.9
BSA (Boyd equation) (m ²)	2.02	0.29
Amikacin dose (mg)	1986	512
Dose/TBW (mg/kg)	25.7	5.1
Dose/IBW (mg/kg)	32.1	9.0
Dose/ABW (mg/kg)	29.1	5.7
Dose/LBW (mg/kg)	36.8	8.3
Dose/CBW (mg/kg)	26.6	7.0
Dose/BMI (mg/m ² /kg)	72.6	16.4
Dose/BSA (mg/m ²)	977.6	187.7
Amikacin C_{max} (mg/L)	73.0	23.9
$C_{max} \geq 64$ mg/L (%)	63.1%	/
$C_{max} \geq 80$ mg/L (%)	37.5%	/
$C_{max} \geq 64$ and < 80 mg/L (%)	25.6%	/
Serum creatinine (μ mol/L)	106	78
Renal function descriptors		
CCR_{CG} (mL/min)	94.8	59.1
CFR_{MDRD} (mL/min/1.73 m ²)	93.5	62.7
$GFR_{CKD-EPI}$ (mL/min/1.73 m ²)	89.6	24.7

ABW, adjusted body weight; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CCR_{CG} , creatinine clearance estimated by the Cockcroft-Gault equation; CBW, corrected body weight; $GFR_{CKD-EPI}$, glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI equation; GFR_{MDRD} , glomerular filtration rate estimated by modification of the diet in renal disease equation; LBW, lean body weight; SD, standard deviation, TBW, actual total body weight.

achieved a $C_{max} \geq 80$ and ≥ 64 mg/L, respectively, with a mean amikacin dose of 25.7 mg/kg of TBW. These numbers compare well with published data collected in the same clinical setting. Montmollin et al. reported [17] that 70% of patients achieved a $C_{max} \geq 60$ mg/L with an amikacin dose of 25 mg/kg of actual total body weight. Considering a target C_{max} of 60 mg/L other studies reported a target attainment rate of 0, 39 and 76% for amikacin dose of 15, 25 and 30 mg/kg of actual total body weight, respectively [15], 19% and 77% with 22.6 ± 6.9 and 30 mg/kg, respectively [16,31].

This study aimed to identify predictors of first amikacin peak target attainment among variables that are

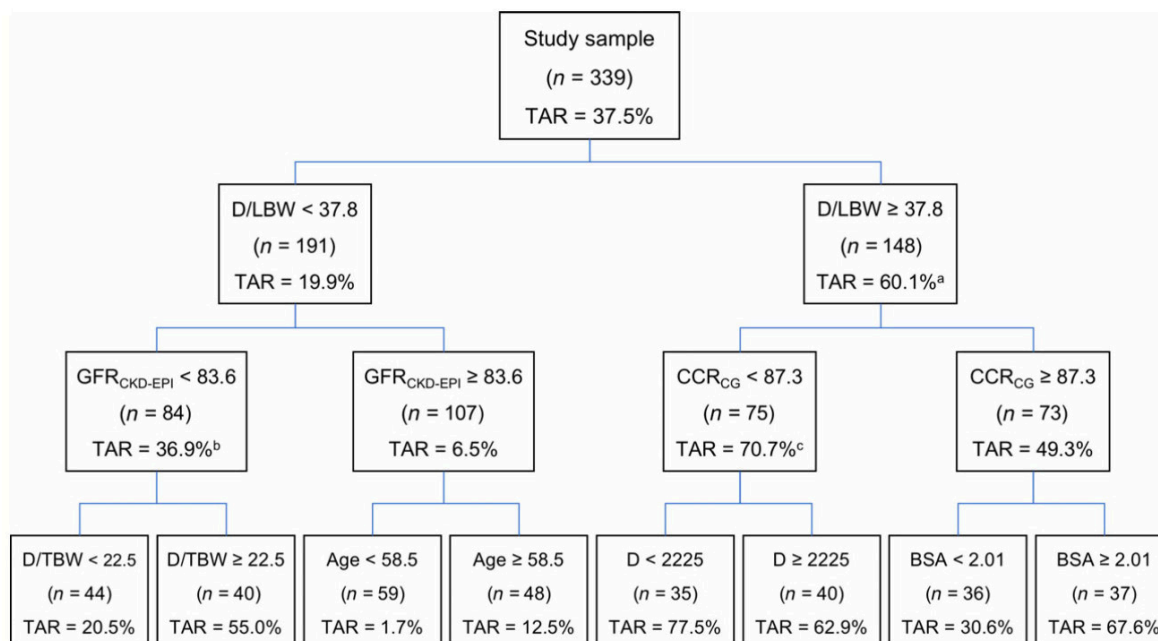


Figure 1 Classification tree of predictors of amikacin peak concentration ≥ 80 mg/L. ^a $P < 0.001$, OR = 6.0 (95% CI, 3.6–10.2), in comparison with the opposite tree leaf. ^b $P < 0.001$, OR = 8.3 (95% CI, 3.3–23.8), in comparison with the opposite tree leaf. ^c $P = 0.012$, OR = 2.5 (95% CI, 1.2–5.2), in comparison with the opposite tree leaf. BSA, body surface area (m^2); CCR_{CG} , creatinine clearance estimated by the Cockcroft-Gault equation (mL/min); D, amikacin dose (mg); $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}}$, glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI equation ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$); LBW, lean body weight (kg); TAR, Target Attainment Rate (percentage of amikacin peak concentration ≥ 80 mg/L); TBW, actual total body weight (kg).

available in ICU routine patient care when the therapy is started. Using CART analysis, we identified that two variables were strong predictor of achieving $C_{\text{max}} \geq 80$ mg/L: amikacin dose in mg per kilogram of LBW and renal function. The influence of those variables on amikacin C_{max} is not surprising. Lean body weight has been correlated with aminoglycoside distribution volume [32], and renal excretion is its main elimination route. In addition, we identified different thresholds of those variables that best separate patient

with high and low rates of target attainment. The identified cutoff value of 37.8 mg/kg for the dose/LBW ratio may serve as a dosage recommendation to optimize achievement rates of therapeutic amikacin peak in ICU patients.

Although neither actual total body weight nor dose/TBW were significant predictors of amikacin peak in the CART analysis, it is interesting to compare the dose/TBW in the two groups defined by the identified threshold, as the actual dosing guidelines are based on actual total body weight. In patients with dose/LBW ≥ 37.8 , the mean dose/TBW was 29.2 ± 4.3 mg/kg, while in patients with dose/LBW < 37.8 , the mean dose/TBW was 23.0 ± 3.9 mg/kg ($P < 0.0001$, Student's *t*-test). In addition, the CART analysis indicated that patient with normal renal function should be considered at risk of underexposure and may require an even larger initial dose of amikacin.

Logistic regression identified dose/IBW as a significant predictor of target peak attainment and also

Table II Final logistic regression model of amikacin peak ≥ 80 mg/L

Variable	Coefficient in the logistic model	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i> -value (LRT)
Dose/IBW	0.122	1.13 (1.09–1.17)	<0.0001
CCR_{CG}	−0.007	0.993 (0.988–0.998)	0.0012

CI, confidence interval, CCR_{CG} , creatinine clearance estimated with the Cockcroft-Gault equation (mL/min); IBW, ideal body weight (kg); LRT, likelihood ratio test.

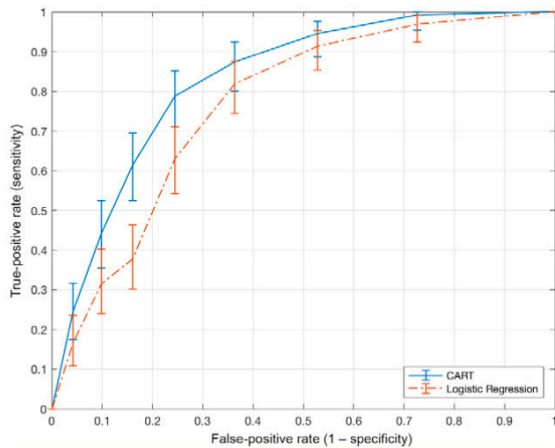


Figure 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves associated with the classification tree-based and logistic regression modeling of amikacin peak concentration ≥ 80 mg/L. The solid line is the CART estimated ROC curve, the dash-dotted line is the logistic regression estimated ROC curve, and the associated vertical bars represent 95% bootstrap confidence bounds.

confirmed the influence of renal function on this variable. Overall, the two statistical analyses provided consistent results, although the strongest predictor (dose/LBW or dose/IBW) varied between the methods.

This study raises questions about the best weight descriptor for aminoglycoside dosing in ICU patients. Based on our study results, LBW and IBW appear to be the most adequate weight metrics. Neither total body weight nor dose/TBW were identified variables influencing amikacin initial C_{max} in this study. This may be due to a lower variability in dose/TBW compared with other weight descriptors as shown in *Table I*. This lower variability can be explained by amikacin dosing practice, which is typically based on actual total body weight (or adjusted body weight in obese patients [29]) in France, with recommended doses ranging from 15 to 30 mg/kg in ICUs.

The lack of influence of dose/TBW may also be due to pathophysiological changes reported in critically ill

patients. Septic patients have altered body compositions due to sepsis-induced capillary leakage and secondary positive fluid balances and muscle wasting. Hill *et al.* have highlighted a mean net accumulation of 12.5 L of total body water after hemodynamic stabilization in septic patients and a loss of 8.7% of skeletal muscle after 10 days in an ICU cohort [33]. With a bioelectrical impedance analysis, Balik *et al.* specified that this increase in total body water was explained by the expansion of the extracellular water compartment from 35 to 45% of total body water [34]. As a result, septic patients have greater V_d values of hydrophilic drugs [10,11]. This altered V_d has been well-documented for amikacin and is associated with albumin plasma concentration, extracellular water body ratio, oxygen ratio, sepsis, cholecystitis, cirrhosis, as well as total body weight [34,35].

Various studies have suggested that aminoglycoside dosing regimens based on TBW were suboptimal [36] and that dose adjustment should be based on LBW or IBW [28,37]. In group of patients with a large weight variability, LBW was the most consistent weight descriptor across a wide range of weight strata (BMI ranging from 18 to 98 kg/m²) as compared to including TBW and IBW [32]. Further investigations are therefore necessary to confirm the value of LBW for aminoglycoside dosing in ICU.

Regarding dose/ideal body weight, this metric was the strongest variable associated with target attainment in logistic regression analysis. Taccone *et al.* compared doses of 25 mg/kg expressed either as IBW or TBW in the achievement of $C_{max} \geq 64$ mg/L using a validated PK model-based simulation. They showed a TAR of 47% with IBW and 72% with TBW, respectively [18]. Other studies have supported the use of IBW for aminoglycoside dosing in ICU. Allou *et al.* suggested a gentamicin dose of 11 mg/kg of IBW to achieve the therapeutic target [38]. Hodiament *et al.* performed population-based PK analysis for gentamicin and used IBW to describe its distribution volume and clearance [39].

Table III CART and logistic regression predictive performances

	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
CART	83% (78–87%)	79%	75%	66%	85%
LR	78% (72–82%)	61%	78%	63%	77%

AUC, area under the curve; CART, classification and regression tree; CI, confidence interval; LR, logistic regression; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

One may be surprised by the influence of renal function on the achievement of amikacin target peak identified in this study, considering that this covariate is expected to mostly influence amikacin clearance but not its volume of distribution. First, it should be noted that C_{\max} was measured 30 min after the end of the 30-min infusion, so 1 h after the infusion start. This duration may be sufficient to eliminate a significant amount of amikacin and show a difference in terms of concentration between patients with normal and reduced renal function.

Second, these results may also be explained by a correlation between clearance and volume parameters. Kirkpatrick et al. have shown that renal impairment was associated with a decrease in gentamicin volume of distribution [40], and this could also explain the greater C_{\max} observed in patients with renal impairment.

The target C_{\max} considered in this study (80 mg/L) may be discussed. Other studies in similar clinical settings have considered a lower target peak, such as 60 or 64 mg/L [10,41]. It should be noted that the seminal study from Kashuba et al. and Moore et al. have shown that a C_{\max}/MIC ratio ≥ 10 was the best PK/PD index associated with positive outcomes [8,9]. Based on this principle, targeting $C_{\max} \geq 80$ mg/L is justified assuming a maximal MIC of 8 mg/L (the ECOFF for several *Enterobacteriaceae*). Although the real occurrence of such high MIC is low, it is not null and cannot be neglected when starting aminoglycoside therapy in ICU. Indeed, various pathogens exhibit amikacin MIC values equal to or greater than 8 mg/L, for example, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and carbapenem-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* [12,42].

Poor aminoglycosides lung penetration also supports a high aminoglycoside C_{\max} target. In a study conducted in patients with ventilator-associated pneumonia while 87% of patients had $C_{\max}/\text{MIC} \geq 10$, the median ratio was 11 in patients with microbiological failure vs. 26 in patients with microbiological success [14].

A recent study has found that amikacin peak concentration greater than 80 mg/L was associated with higher mortality in critically ill patients [43]. This finding raises concerns about the safety of high concentrations of amikacin, and further research on this point is necessary. However, as recognized by the authors, this uncontrolled study was not designed to analyze mortality and the rationale of this higher mortality is unclear. The major toxicity of

aminoglycosides is nephrotoxicity, and the authors reported that acute kidney injury was not associated with $C_{\max} \geq 80$ mg/L.

Our study has some limitations. We did not consider safety targets in our analysis. We focused on achievement of target peak to optimize efficacy. The target peak and dose requirements suggested in this study could be associated with higher trough concentration and overall exposure. An increased risk of nephrotoxicity could occur if large doses of amikacin are administered frequently. However, Galvez et al. showed that amikacin regimens as high as 30 mg/kg of TBW were not associated with higher nephrotoxicity [15]. Further research is necessary to examine this safety issue.

Our results support the use of an amikacin dose ≥ 37.8 mg/kg of LBW to optimize the attainment of $C_{\max} \geq 80$ mg/L after the first dose in critically ill patients. While renal function was found to influence target peak attainment, we cannot recommend further dosage adjustment based on this criterion. This is a limitation of our statistical analysis. Population pharmacokinetic models are better suited to derive dosage recommendations. A review of population PK models of amikacin reported that several other covariates may also influence amikacin PK in critically ill patients such as serum albumin, ventilation parameters, catecholamine [35]. Allometric scaling of amikacin PK parameters may also be valuable for dosing.

Our goal was to optimize the first dose of amikacin in ICU based on available data at this moment, before any concentration, Vd estimation and MIC data are available. Yet we support the need for subsequent dosage individualization based in individual MIC determination and therapeutic drug monitoring so that both peak and trough concentrations achieve the recommended targets [20].

CONCLUSION

In this retrospective analysis of data from 339 ICU patients, 37.5% of patients achieved a target $C_{\max} \geq 80$ mg/L after the first amikacin dose. Amikacin dose per kilogram of lean body weight and renal function were the two strongest predictors of C_{\max} target attainment. While a prospective clinical evaluation is required to confirm our findings, an initial amikacin dose ≥ 37.8 mg/kg of lean body weight may be recommended to improve the attainment of effective amikacin C_{\max} in ICU patients. Therapeutic drug monitoring

and MIC determination remain necessary for subsequent dose individualization in this special population.

ABBREVIATIONS

ABW – Adjusted body weight
 BMI – Body mass index
 BSA – Body surface area
 CART – Classification and regression tree
 CBW – Corrected body weight
 CCR_{CG} – CCR estimated by the Cockcroft-Gault equation
 CCR – Creatinine clearance
 CI 95% – Confidence interval at 95%
 C_{max} – Maximum plasmatic concentration/Peak
 ECOFF – Epidemiological cutoff value
 EUCAST – European committee on antimicrobial susceptibility testing
 GFR_{CKD-EPI} – GFR estimated by the chronic kidney disease epidemiology collaboration
 GFR – Glomerular filtration rate
 GFR_{MDRD} – GFR estimated by the modification of diet in renal disease equation
 IBW – Ideal body weight
 ICU – Intensive care unit
 LBW – Lean body weight
 LRT – Likelihood ratio test
 MIC – Minimum inhibitory concentration
 OR – Odds ratio
 PD – Pharmacodynamics
 PK – Pharmacokinetics
 ROC – Receiver operating characteristic
 SD – Standard deviation
 TAR – Target attainment rate
 TBW – Total body weight

REFERENCES

- Deziel-Evans L.M., Murphy J.E., Job M.L. Correlation of pharmacokinetic indices with therapeutic outcome in patients receiving aminoglycosides. *Clin. Pharm.* (1986) 5319–324.
- Buijk S., Mouton J., Gyssens I., Verbrugh H., Bruining H. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med.* (2002) 28936–942.
- Nicolau D.P., Freeman C.D., Belliveau P.P., Nightingale C.H., Ross J.W., Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1995) 39650–655.
- Karlowsky J.A., Zhanel G.G., Davidson R.J., Hoban D.J. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* (1994) 33937–947.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.* (2017) 45486–552.
- Kumar A., Safdar N., Kethireddy S., Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit. Care Med.* (2010) 381651–1664.
- Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.* (2010) 381773–1785.
- Moore R.D., Lietman P.S., Smith C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J. Infect. Dis.* (1987) 15593–99.
- Kashuba A.D., Nafziger A.N., Drusano G.L., Bertino J.S. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1999) 43623–629.
- Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Lipman J. et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet. Infect. Dis* (2014) 14498–509.
- Roberts J.A., Norris R., Paterson D.L., Martin J.H. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2012) 7327–36.
- European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website. <http://www.eucast.org> (Accessed 20 March 2018).
- Rodvold K.A., George J.M., Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin. Pharmacokinet.* (2011) 50637–664.
- Pajot O., Burdet C., Couffignal C. et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* (2015) 701487–1494.
- Gálvez R., Luengo C., Cornejo R. et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2011) 38146–151.
- Roger C., Nucci B., Molinari N. et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2015) 461–7.
- de Montmollin E., Bouadma L., Gault N. et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* (2014) 40998–1005.
- Taccone F.S., Laterre P.-F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care* (2010) 14R53.

- 19 Venisse N., Boulamery A. Groupe suivi thérapeutique pharmacologique de la société française de pharmacologie et de thérapeutique. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Thérapie* (2011) 6639–44.
- 20 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Médecine et Maladies Infectieuses* (2012) 42 301–308.
- 21 Cockcroft D.W., Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *NEF* (1976) 1631–41.
- 22 Levey A.S., Coresh J., Greene T. et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* (2006) 145247–254.
- 23 Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* (2009) 150604–612.
- 24 Boyd E. The growth of the surface area of the human body. *In: Growth Surf Area Human Body* (1935) Univ Minnesota Press, Minnesota 145pp.
- 25 Keys A., Fidanza F., Karvonen M.J., Kimura N., Taylor H.L. Indices of relative weight and obesity. *J. Chronic Dis.* (1972) 25329–343.
- 26 Pai M.P., Paloucek F.P. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann. Pharmacother.* (2000) 341066–1069.
- 27 Janmahasatian S., Duffull S.B., Ash S., Ward L.C., Byrne N.M., Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin. Pharmacokinet.* (2005) 441051–1065.
- 28 Traynor A.M., Nafziger A.N., Bertino J.S. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1995) 39545–548.
- 29 Bauer L.A., Edwards W.A., Dellinger E.P., Simonowitz D.A. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1983) 24643–647.
- 30 Strobl C., Malley J., Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychol. Meth.* (2009) 14323–348.
- 31 Roger C., Nucci B., Louart B. et al. Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J. Antimicrob. Chemother.* (2015) 71208–212.
- 32 Pai M.P., Nafziger A.N., Bertino J.S. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2011) 554006–4011.
- 33 Hill G.L. Implications of critical illness, injury, and sepsis on lean body mass and nutritional needs. *Nutrition* (1998) 14557–558.
- 34 Balik M., Sedivy J., Waldauf P., Kolar M., Smejkalova V., Pachel J. Can bioimpedance determine the volume of distribution of antibiotics in sepsis? *Anaesth. Intensive Care* (2005) 33345–350.
- 35 Marsot A., Guilhaumou R., Riff C., Blin O. Amikacin in critically ill patients: a review of population pharmacokinetic studies. *Clin. Pharmacokinet.* (2016) 561–13.
- 36 Bourguignon L., Goutelle S., Gérard C. et al. Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte : une hétérogénéité qui remet en cause le calcul de la dose basé sur le poids. *Thérapie* (2009) 6447–53.
- 37 Morgan D.J., Bray K.M. Lean body mass as a predictor of drug dosage. *Clin. Pharmacokinet.* (1994) 26292–307.
- 38 Allou N., Charifou Y., Augustin P. et al. A study to evaluate the first dose of gentamicin needed to achieve a peak plasma concentration of 30 mg/l in patients hospitalized for severe sepsis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2016) 351187–1193.
- 39 Hodiament C.J., Juffermans N.P., Bouman C.S.C., de Jong M.D., Mathôt R.A.A., van Hest R.M. Determinants of gentamicin concentrations in critically ill patients: a population pharmacokinetic analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2017) 49204–211.
- 40 Kirkpatrick C.M., Duffull S.B., Begg E.J. Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1999) 47637–643.
- 41 Rea R.S., Capitano B., Bies R., Bigos K.L., Smith R., Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther. Drug Monit.* (2008) 30674–681.
- 42 Almaghrabi R., Clancy C.J., Doi Y. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains exhibit diversity in aminoglycoside-modifying enzymes, which exert differing effects on plazomicin and other agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2014) 584443–4451.
- 43 Allou N., Bouteau A., Allyn J. et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care* (2016) 6106.

1.1.4 Discussion

En accord avec la littérature, ce travail montre que malgré une posologie moyenne en amikacine de 25.7 mg/kg, les cibles de Cmax sont trop peu souvent atteintes chez les patients de réanimation avec 37.5% et 63.1% d'atteinte pour des valeurs respectives de Cmax de 80 et 64 mg/L. Les analyses statistiques pratiqués ont toutes les deux montrées l'influence de la dose, de la corpulence et de la fonction rénale sur l'atteinte de la concentration maximale en amikacine.

Pour un médicament administré en IV, la valeur de la Cmax atteinte est directement liée au volume de distribution et à la dose administrée. En effet, dans le cas extrême d'une injection flash en IV bolus, $C_{max} = \text{Dose} / V_d$. Le calcul de la dose des aminosides basé sur le poids total, comme suggéré par la mise au point de l'ANSM en 2011 (15 à 30 mg/kg) repose sur l'hypothèse que le volume de distribution est directement proportionnel au poids. Ce travail, comme d'autres auparavant remet en cause cette hypothèse (189). En effet, le poids total ou le rapport dose/poids ne sont pas retrouvés comme des déterminants majeurs de l'atteinte de Cmax. En revanche, d'autres métriques de poids (masse maigre, surface corporelle) semblent plus pertinentes. Par ailleurs, une analyse CART similaire sans prendre en compte les alternatives au poids calculées dans ce travail (poids maigre, idéal, corrigé, surface corporelle, indice de masse corporelle) s'est vue moins performante avec une AUC de la courbe ROC à 79% contre 83% pour notre modèle de classification, cet arbre de classification est présenté en annexe (Figure 20).

Basé sur les modifications de la composition corporelle survenant chez les patients en situation de sepsis, il est possible d'en tirer de potentielles explications à cela. Le poids idéal se calcule en utilisant simplement la taille des patients en utilisant la relation suivante :

$$IBW (kg) = 45.4 + (0.89 \times \text{Taille (cm)} - 152.4) \pm 2.25 \text{ (+ si homme ; - si femme) (190)} \quad \text{Équation 4}$$

En considérant la taille comme stable au cours d'une hospitalisation en réanimation, le poids idéal n'en sera pas altéré. Il est suggéré que cette variable puisse prédire mieux l'atteinte d'une Cmax seuil que le poids total qui lui, peut varier de façon importante au cours du sepsis. Il semblerait que la dose d'amikacine doit se calculer en utilisant un poids standardisé sur la taille, sans tirer compte du poids corporel réel des patients. Au sujet du poids maigre et de la

surface corporelle (BSA, Body surface area) retrouvée dans l'arbre de régression présenté dans l'article, ces métriques reflètent la masse « maigre » ou la surface cutanée d'un patient, ils se calculent en utilisant les relations suivantes :

$$LBW (kg) = x \times TBW - \left(y \times \left(\frac{TBW (kg)}{Taille (m)} \right)^2 \right) \quad (191) \quad \text{Équation 5}$$

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{TBW \times Taille (cm)}{3600}} \quad (192) \quad \text{Équation 6}$$

Avec TBW, le poids corporel total, x et y variants en fonction du sexe. Le poids y est utilisé mais en y introduisant une correction reliée au poids divisé par la taille. Basé sur cela, on peut s'attendre à ce que le LBW et la BSA soient plus stables dans le temps que le poids total tout en prenant compte une nouvelle dimension. Ces observations suggèrent que les posologies d'amikacine, et par extension, son volume de distribution ne doivent pas se baser sur le poids total mais plutôt sur un poids théorique plus standardisé que ce dernier.

Le volume de distribution des aminosides est faible et qu'il est souvent apparenté au volume d'eau extracellulaire, il est peu probable que le poids des patients obèses possédant un ratio masse hydrique/masse grasse différent soient comparable à un patient non obèse. Cela a été montré chez les aminosides par des études catégorisant la population étudiée en fonction de sa corpulence (98,99,193) proposant toutes des alternatives au poids total pour la détermination des posologies en aminosides.

Cette variabilité pharmacocinétique pourrait être mis en relation avec le fait que d'importantes fluctuations de poids chez les patients en sepsis avec, dans plus de 25% des cas, une augmentation de plus de 5 kg par rapport à leur poids originel (94). Une étude avec un design permettant la mesure de multiples profils pharmacocinétiques pour différentes administrations permettrait de confirmer la présence d'une importante variabilité intra-individuelle chez les patients en sepsis.

Une appréciation plus fine de la corpulence par exemple par impédancemétrie ou la thermo dilution transpulmonaire pourraient expliquer les modifications de composition corporelle et ainsi éclaircir les relations les reliant au volume de distribution des aminosides en réanimation. Si l'utilisation de ces techniques est envisageable au quotidien, ce sera un pas important dans l'élucidation de ces mécanismes physiopathologiques.

Le second paramètre influençant l'atteinte de la cible de pic est la fonction rénale. Ce résultat est peut-être moins attendu, mais semble logique. Les aminosides ont une demi-vie assez courte de l'ordre de 2.3 ± 0.4 h (194) dans la population générale. Celle-ci est encore plus courte en cas d'hyperclairance rénale. Il faut tenir compte de l'élimination de l'amikacine durant la phase de perfusion qui dure 30 minutes. Durant ce laps de temps une certaine quantité d'amikacine a le temps de s'éliminer. Il en est de même durant le laps de temps de 30 min entre la fin de la perfusion et le prélèvement. Basé sur ces données de demi-vie, on peut s'attendre à ce qu'en moyenne, près de 21.7 % de la dose d'amikacine soit déjà éliminée en une heure. Cela qui peut moduler la Cmax, d'autant plus si la fonction rénale est préservée. Ce travail montre que les patients à fonction rénale normale (seuils de $DFG_{CKD-EPI}$ et CL_{CG} respectivement à 83.6 et 87.3 mL/min/1.73m² dans les sous-branches de l'arbre) sont à risque de sous dosage. Ces résultats peuvent être mis en relation avec le phénomène d'hyperclairance (195,196). En prenant les valeurs de Conil et al. avec une demi-vie de 2.1 ± 0.8 h (valeur obtenue parmi 38 patients grands brûlés en situation d'hyperclairance), en 1h de temps ce sera environ 23.8 % de la dose qui seraient éliminés (195). Ceci est donc particulièrement pertinent pour les patients avec hyperclairance devant recevoir de l'amikacine qui devraient recevoir une dose augmentée pour atteindre la cible de Cmax. A l'heure actuelle, les recommandations posologiques ne prennent pas en compte la fonction rénale pour le calcul de la dose par administration.

Cependant, cette étude souffre de nombreuses limites : design rétrospectif, pas d'évaluation de la tolérance par la mesure régulière de la fonction rénale ou des taux résiduels d'amikacine). L'efficacité n'a pas pu être évaluée par la mesure, par exemple de la température ou du taux de leucocytes dont la décroissance sont généralement utilisés pour montrer une efficacité clinique. Les critères de jugement plus généraux et plus forts comme la mortalité n'ont pas été analysés. Aucun prélèvement microbiologique n'a été analysé dans cette étude et aucun critère de sensibilité à l'amikacine n'a été disponible (CMI). Un des critères d'exclusion était l'utilisation de technique d'épuration extra-rénale représentant une nouvelle limite quant à son exhaustivité sur les sources de variabilité en réanimation. La littérature suggère en effet l'épuration extra-rénale (197), l'ECMO (198), l'hyperclairance (195) comme cofacteurs d'intérêt dans l'exploration et l'optimisation du traitement par amikacine en réanimation.

Chapitre 2. Le besoin d'une individualisation posologique :

Le précédent travail montre la difficulté à atteindre la cible d'efficacité de l'amikacine du fait de la variabilité pharmacocinétique et de ces différents déterminants. La suite de notre travail s'est intéressé à cette problématique de l'individualisation posologique des anti-infectieux en réanimation.

2.1 Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP ou TDM, therapeutic drug monitoring en anglais) repose sur la mesure des concentrations en anti-infectieux dans différentes matrices (le plus souvent le plasma). Ces résultats peuvent soit être confrontés à des valeurs seuils de toxicité, soit aux CMI des germes isolés ainsi qu'aux caractéristiques PK/PD des anti-infectieux pour pouvoir juger ou non de l'efficacité ou de la sécurité de l'antibiothérapie et ainsi adapter la dose suivante à administrer. Le suivi thérapeutique des anti-infectieux est actuellement recommandé pour les aminosides et la vancomycine qui possèdent une marge thérapeutique étroite. Dans la population générale, il est effectué dans le but de prédire la survenue d'effets principalement néphrotoxiques de ces antibiotiques. Dans le cadre des soins critiques, il est particulièrement recommandé d'estimer aussi l'efficacité de l'antibiothérapie par la mesure de concentrations plasmatiques. Les données de la littérature suggèrent même d'élargir son utilisation à d'autres classes comme les bêta-lactamines ou la daptomycine.

La construction de modèles pharmacocinétiques de population permet de décrire la pharmacocinétique d'une molécule en conditions particulières (typologie de patient, voie d'administration différente). Associé au suivi thérapeutique et par l'intermédiaire d'une approche Bayésienne, il est possible d'estimer les paramètres individuels et d'adapter le modèle en conséquence. Après des étapes de simulations, cette approche est en mesure d'ajuster la dose suivante à administrer afin d'obtenir des concentrations dans la fenêtre thérapeutique.

Néanmoins, le suivi thérapeutique doit également tenir compte du siège de l'infection et donc des concentrations intra-tissulaires. Cela peut représenter un problème en pratique clinique car dans la majorité des cas, ce sont des concentrations sanguines qui sont mesurées. Prenant l'exemple d'une infection pulmonaire, il faudrait être en mesure de connaître les

concentrations dans l'interstitium pulmonaire ainsi que dans le liquide broncho-alvéolaire, principaux sièges des infections broncho-pulmonaires. Il en est de même si la voie d'administration est différente de celle de référence, en cas d'administration sous-cutanée ou par voie pulmonaire (nébulisation).

2.2 Apports de la pharmacocinétique de population

2.2.1 Principe et historique

La modélisation pharmacocinétique de population utilise l'approche compartimentale abordée précédemment en complexifiant le modèle pour tenir compte des potentielles variations de concentrations au sein d'une population d'individus étudiés (variabilité inter-individuelle). Elle tient compte également d'une erreur résiduelle inhérente à la modélisation en elle-même expliquée par le fait que décrire un phénomène complexe par une « simple » formule mathématique ne peut en aucun cas aboutir en une description exacte dudit phénomène. Ce terme inclut également la prise en compte d'une potentielle erreur de dosage (variabilité analytique).

Le concept de pharmacocinétique de population fut initialement proposée par Sheiner et Beal dans les années 70 (199) et est en constant développement grâce aux nouveaux progrès en bio-informatique et statistiques. Cette approche est recommandée depuis 1999 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le développement de nouveaux principes actifs (200).

D'un point de vue statistique, c'est une technique de régression comme la régression linéaire enseignée dans tous les cours de statistiques de base. Dans notre cas, l'évolution des concentrations au cours du temps est non linéaire et doit tenir compte d'une variabilité « biologique et technique ». Cette technique est appelée régression non-linéaire à effets mixtes symbolisé par les équations suivantes :

$$Y_{i,j} = f(\phi_i, X_{i,j}, \dots) + g_{i,j} \cdot \varepsilon_{i,j} \quad \text{Équation 7}$$

Avec $\phi_i = h(\theta, \eta_i)$ Équation 8

Où $Y_{i,j}$ est la variable à expliquer pour un individu i , au temps j , ici une concentration, $f()$ est la fonction non linéaire décrivant la pharmacocinétique d'une molécule représentée par un système d'équations différentielles, avec ϕ_i le vecteur de paramètres

pharmacocinétiques nécessaires à la résolution de cette équation. Ces paramètres peuvent potentiellement être dépendant de covariables relatives au patient $X_{i,j}$. Considérant une approche statistique paramétrique, $h()$ est la fonction associant un paramètre pharmacocinétique dit « typique » dans une population θ et un effet aléatoire η_i pour estimer la valeur de ce paramètre pour l'individu i , η_i se distribuant suivant une certaine loi de distribution. Ainsi, la variabilité inter-individuelle d'un paramètre peut être quantifiée comme étant la déviation entre le paramètre typique et son effet aléatoire. Le terme $g_{i,j} \cdot \varepsilon_{i,j}$ associe la forme du modèle d'erreur $g_{i,j}$ à la valeur de l'erreur résiduelle $\varepsilon_{i,j}$ qui suit une distribution normale centrée réduite et permet de quantifier l'écart entre une concentration observée et estimée (prise en compte des erreurs de mesures).

Deux écoles existent au sein de cette approche de population: l'école « paramétrique » faisant l'hypothèse que η_i suit une distribution normale et l'école « non paramétrique » qui ne fait pas cette hypothèse, la distribution, des paramètres pharmacocinétiques étant discrète. Cette approche fut développée grâce aux travaux de Mallet puis de Jelliffe avec la formulation de nouveaux algorithmes d'estimation comme l'algorithme NPAG (non parametric adaptative grid) (201,202). Ainsi, un modèle non paramétrique n'aura pas de η_i ni de θ à estimer mais une distribution de points « supports » de distribution.

Dans les deux écoles, il est fait usage du théorème de Bayes des probabilités conditionnelles, qui permet de calculer la probabilité de l'événement A sachant que l'événement B est arrivé.

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B)} \quad \text{Équation 9}$$

En pharmacocinétique, il permet d'estimer les paramètres PK individuels d'un sujet connaissant la distribution de ceux-ci dans la population et les concentrations individuelles mesurées.

A titre d'exemple et pour résumer tout cela, la figure 12 (création personnelle), colonnes A et B montre la distribution des paramètres pharmacocinétiques d'un modèle à deux compartiments décrivant la pharmacocinétique du céfépime. Pour un même modèle structural mais utilisant les deux approches, la distribution étant continue pour le modèle

paramétrique et discrète pour le non paramétrique. Les graphiques de la ligne C et D montrent le changement de la distribution individuelle après estimation Bayésienne : la probabilité pour un individu donné qu'un paramètre prenne une valeur donnée est modifié par le fait de posséder des informations sur les précédentes mesures de concentration.

En résultat de ces données, les graphiques E et F sont les prédictions individuelles d'un profil de concentration après administrations répétées d'une dose donnée (ex : 2g toutes les 12h). Et les graphiques G et H représentent les erreurs commises par le modèle par rapport à la réalité pour chaque patient et mesure de concentration. L'axe des ordonnées représente les valeurs observées et l'axe des abscisses représente les valeurs prédites au même moment. Nous pouvons clairement voir que l'approche Bayésiennes surpasse l'estimation *a priori* (sans connaître aucune concentrations) en termes de précision.

Ainsi, il existe plusieurs algorithmes mathématiques pouvant estimer les paramètres de tels modèles pharmacocinétique de population à partir d'un jeu de données et qui sont disponibles dans des logiciels dédiés à l'analyse pharmacocinétique. Une fonction dite de vraisemblance (likelihood en anglais) est calculée pour juger de la performance de cette estimation et doit être maximisée pour améliorer les performances du modèle. Au fur et à mesure des cycles d'estimation, cette fonction de vraisemblance est optimisée pour se stabiliser et stopper l'algorithme (convergence de l'algorithme). Différents modèles peuvent être comparés entre eux en utilisant différentes grandeurs : la fonction objectif (FO) utilisée pour la comparaison de modèles est calculée par :

$$FO = -2\ln(\text{Vraisemblance}) \quad \text{Équation 10}$$

Deux valeurs de FO peuvent être comparé statistiquement par le test de comparaisons des vraisemblances (likelihood ratio test, LRT) ayant comme variable de décision Λ dont l'expression est la suivante :

$$\Lambda = FO_1 - FO_0 \quad \text{Équation 11}$$

Λ suit approximativement une loi du chi-2 à 1 degré de liberté (si le nombre de paramètres est identique), avec pour valeur seuil $\Lambda \geq 3.84$ pour rejet de l'hypothèse nulle au risque de première espèce de 5% ($p < 0.05$) et $\Lambda \geq 6.63$ pour un risque de 1%.

Afin de prendre en compte la complexité du modèle et dans un objectif de parcimonie, des critères dits de pénalisation peuvent s'utiliser comme le critère d'Akaike (AIC pour Akaike information criterion) ou le Bayesian information criterion (BIC), pouvant être calculés par les formules suivantes :

$$AIC = -2 \ln(\text{Vraisemblance}) + 2k \quad \text{Équation 12}$$

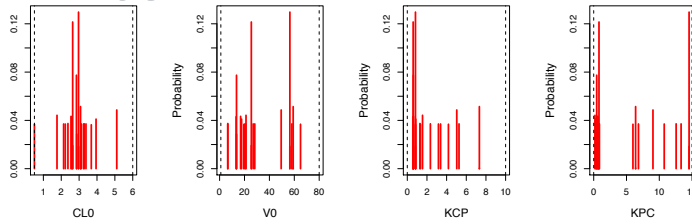
$$BIC = -2 \ln(\text{Vraisemblance}) + n.k \quad \text{Équation 13}$$

Où k est le nombre de paramètre à estimer d'un modèle donné et n est le nombre d'observations utilisées. Malheureusement, aucun test statistique n'existe pour juger de la différence entre deux modèles.

Afin d'améliorer les capacités prédictives d'un modèle et expliquer une partie de la variabilité inter-individuelle, il peut être ajouté au modèle une ou plusieurs covariables (poids du patient, sexe, estimation de sa fonction rénale, données génétiques...) en la liant mathématiquement à un paramètre pharmacocinétique. L'adjonction d'une covariable dans un modèle peut être testée par la comparaison de modèles via les critères exposés ci-dessus. Mais le but final de cette incorporation doit être aussi d'expliquer la variabilité d'un paramètre et donc diminuer la part de variabilité inter-individuelle non expliquée par le modèle.

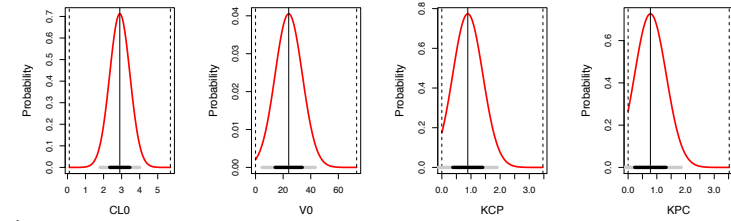
Distribution à l'échelle de la population

C



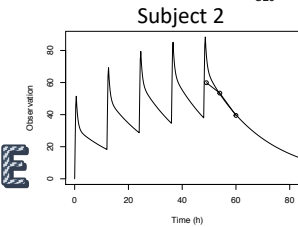
A Modèle Non-Paramétrique

B Modèle Paramétrique



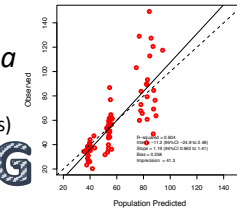
Prédictions individuelles *a priori*
(sans informations préalables sur la concentration)

E



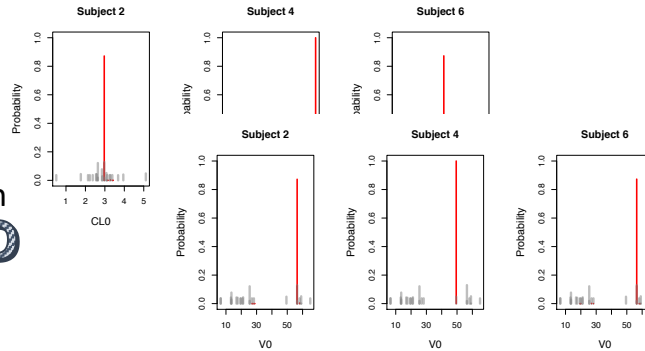
Capacités prédictives *a priori*
(y = observations; x = predictions)

G



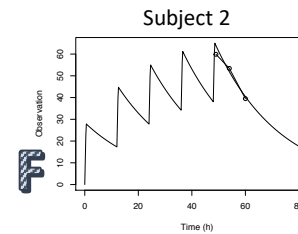
Distribution à l'échelle de l'individu
Après estimation Bayésienne

D



Predictions individuelles *a postérieure*
(en connaissance d'informations préalables sur la concentration)

F



Capacités prédictives *a postérieure*
(y = observations; x = predictions)

H

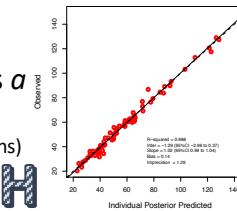


Figure 12 : Résumé schématique de la pharmacocinétique de population

2.2.2 Validité du modèle et simulations

Néanmoins, pour son utilisation en pratique courante, le modèle doit justifier de bonnes capacités de prédiction et idéalement d'une validation sur une autre population. Classiquement, elle passe par comparaison des prédictions et des observations et peuvent se faire à l'échelle populationnelle (*a priori*) sans prendre en compte les mesures individuelles de concentrations ou à l'échelle individuelle (*a posteriori*), après estimation bayésienne. Une régression linéaire est alors réalisée avec calcul du biais (erreur systématique dans les prédictions) et de l'imprécision (dispersion de cette erreur).

Pour la validation, plusieurs approches peuvent être effectuées. La validation externe utilise une cohorte de patients différente mais comparable chez laquelle les paramètres PK sont estimés et des profils PK sont prédits et comparés avec la réalité. C'est la méthodologie la plus robuste mais qui n'est pas toujours possible si le nombre d'individus est faible. Vient ensuite le « data-splitting » ou séparation de données en français. Parmi la population étudiée, une partie est utilisée comme population d'apprentissage et une autre pour validation (en général un ratio 2/3 ; 1/3). Enfin, la validation interne utilise une population virtuelle dont les caractéristiques sont tirées au sort aléatoirement, sur la base du modèle construit, et dont on comparera les observations simulées avec les vraies observations. Ces dernières doivent être distribuées de façon homogène par rapport aux simulations, cette représentation est appelée un VPC pour visual predictive check, les normalized predictions distribution errors (NPDE) développés par Comets et al. (203) utilisent ce principe mais avec une distribution normalisée et dé-corrélées des erreurs de prédiction.

La validité étant acquise, le modèle peut être utilisé pour des extrapolations. Par exemple, il est possible d'effectuer des simulations pour des valeurs données de doses et/ou de covariables pour en tirer une probabilité d'atteinte ou non une cible. On utilise généralement la méthode de Monte Carlo qui génère des valeurs aléatoires de paramètres et de covariables suivant leur propre loi de distribution pour produire un nombre important mais fini de profils pharmacocinétiques (> 500). Lorsque la pharmacocinétique et sa relation avec la pharmacodynamie est connue, il est de ce fait possible de tester différents schémas posologiques de manière à optimiser l'atteinte de la cible PK/PD.

2.3 Apports de la pharmacocinétique de population : focus sur la tobramycine par voie inhalée

2.3.1 Introduction aux travaux

Comme l'amikacine, la tobramycine est un aminoside. Sa particularité réside en une meilleure activité vis-à-vis de certains germes comme *Pseudomonas aeruginosa* qui reste une problématique d'importance chez les patients atteints par exemple de mucoviscidose, ainsi qu'en milieu hospitalier. Il est notamment responsable d'un grand nombre d'infections liées au soins (nosocomiales) et notamment au niveau pulmonaire (204). Dans les cas les plus graves ces infections nécessitent l'utilisation de techniques de ventilation mécanique ayant pour but de suppléer la fonction respiratoire. Comme pour le traitement des infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose (mais en général non ventilés mécaniquement), il a été proposé de traiter ces infections par de la tobramycine par voie inhalée en nébulisation. Malheureusement, peu d'études ont été menées concernant son utilisation en cas de ventilation mécanique (80). De plus, ces études ont en général uniquement utilisés des données issues de lavage broncho-alvéolaire permettant de mesurer les concentrations dans le liquide de revêtement épithélial qui n'est pas le véritable siège d'une infection pulmonaire. Les concentrations interstitielles étant difficilement mesurables d'un point de vue éthique chez l'humain, le modèle animal reste la seule alternative.

Nous avons participé à une étude comparant la pharmacocinétique de la tobramycine chez un modèle ovin placé sous ventilation mécanique administré par voie intraveineuse ou par voie inhalée. Il était notamment question d'estimer avec précision l'aire sous la courbe de la tobramycine en fonction de la voie d'administration. Un modèle pharmacocinétique basé sur les données recueillies a donc été construit prenant en compte la voie d'administration ainsi que les différents compartiments de mesure qu'étaient le plasma, le tissu interstitiel et le liquide épithélial pulmonaire. Ce calcul de l'AUC a été présenté en supplément (cf annexe) du présent article détaillé plus bas.

2.3.2 Résumé de l'article

La nébulisation des antibiotiques peut être utilisée pour traiter les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Dans de précédentes études pharmacocinétiques, les concentrations pulmonaires interstitielles n'ont jamais été décrites. Le but de cette étude était de comparer les concentrations en tobramycine obtenues par voie intraveineuse et par nébulisation dans l'espace interstitiel pulmonaire, le liquide du revêtement épithélial bronchique et le plasma chez des moutons sains sous ventilation mécanique possédant des poumons sains.

Dix brebis saines sous anesthésie et ventilation mécanique ont subi une insertion chirurgicale de cathéters de microdialyse dans les lobes supérieurs et inférieurs des deux poumons ainsi que dans la veine jugulaire. Cinq brebis ont reçu 400 mg de tobramycine par voie intra-veineuse et 5 autres ont reçu 400 mg de tobramycine par voie nébulisée. Des prélèvements de microdialyse ont été effectués toutes les 20 minutes durant 8h et des lavages broncho-alvéolaires ont été fait à 1 et 6h.

Les pics de concentration dans le milieu interstitiel pulmonaire étaient moins important par voie intraveineuse : 20.2 mg/L, intervalle interquartile, IQR (12 mg/L, 26.2 mg/L) par rapport à la voie nébulisée 48.3 mg/L, IQR (8.7 mg/L, 513 mg/L) p-value = 0.002. Concernant la voie nébulisée, les concentrations médianes dans le liquide épithélial étaient plus importante que dans l'espace interstitiel à 1 h : 1 637 mg/L; IQR (650 mg/L, 1 781 mg/L) vs 16 mg/L, IQR (7 mg/L, 86 mg/L), p-value < 0.001 et 6h : 48 mg/L, IQR (17 mg/L, 93 mg/L) vs 4 mg/L, IQR (2 mg/L, 9 mg/L), p < 0.001). Concernant la voie intraveineuse, les concentrations dans le liquide épithélial étaient plus faibles que celles dans le secteur interstitiel à 1h : 0.19 mg/L, IQR (0.11 mg/L, 0.31 mg/L) vs 18.5 mg/L, IQR (9.8 mg/L, 23.4 mg/L), p-value < 0.001 et 6 h : 0.34 mg/L, IQR(0.2 mg/L, 0.48 mg/L) vs 3.2 mg/L, IQR (0.9 mg/L, 0.44 mg/L), p-value < 0.001.

Comparé à l'administration intraveineuse de tobramycine, la voie nébulisée atteint des niveaux de concentration plus important dans les liquides interstitiel et épithélial sans pour autant augmenter les concentrations systémiques.

2.3.3 Apport personnel sur l'étude

L'analyse pharmacocinétique (cf section « Pharmacokinetic Analysis » de l'article présenté) s'est effectuée via le package R Pmetrics qui permet la construction de modèles pharmacocinétiques par approche non paramétrique. Pour des questions pratiques, les concentrations dans les différents lobes pulmonaires ont été ramenées à la valeur moyenne pour chaque individu. Au total, ce sont 238 concentrations plasmatiques ; 227 concentrations interstitielles et 20 concentrations épithéliales qui ont été mesurées chez 10 moutons (5 administrations intra-veineuse ; 5 administrations par nébulisation). Un premier modèle de base a été testé comprenant 4 compartiments : un compartiment central, un compartiment pulmonaire interstitiel, un compartiment épithélial associé à un compartiment de dépôt permettant de représenter les phénomènes d'absorption par l'épithélium pulmonaire de la tobracycline inhalée. Mais les concentrations au sein du liquide épithélial n'étaient pas bien prises en compte justifiant l'incorporation d'un cinquième compartiment (périphérique) pour améliorer les prédictions dans le liquide épithélial représenté respectivement par la figure 13. Les prédictions de ce modèle comparées aux observations sont représentées dans la figure 14. L'AUC pouvant ainsi être calculées avec bonne précision, ces données sont présentées dans le tableau 1 de l'article. Les valeurs des paramètres estimés par le modèle sont présentées dans le tableau 4.

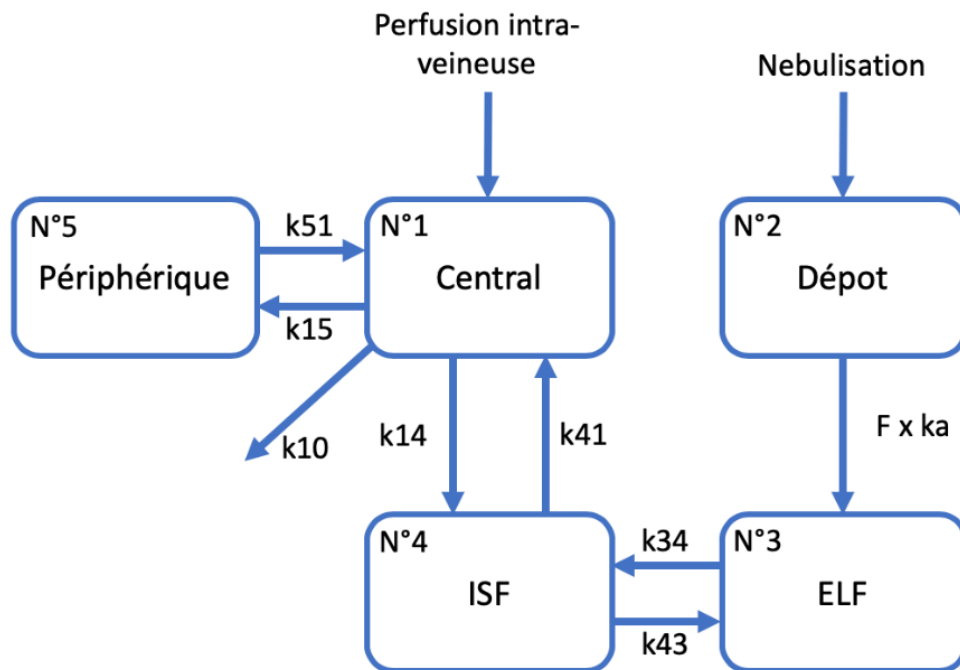


Figure 13: Représentation schématique du modèle pharmacocinétique de tobramycine

Légende : F est biodisponibilité; k_a la constante de vitesse d'absorption; k_{el} est la constante de vitesse d'élimination; k_{15} est la constante de vitesse de transfert entre le compartiment central vers le compartiment périphérique, k_{51} est la constante de vitesse de transfert entre le compartiment périphérique vers le compartiment central; k_{14} est la constante de vitesse de transfert entre le compartiment central vers l'ISF (Interstitial fluid, liquide interstitiel); k_{41} est la constante de vitesse de transfert entre l'ISF vers le compartiment central; k_{34} est la constante de vitesse de transfert entre l'ELF (liquide épithélial, epithelial lining fluid) vers l'ISF; k_{43} est la constante de vitesse de transfert entre l'ISF vers l'ELF.

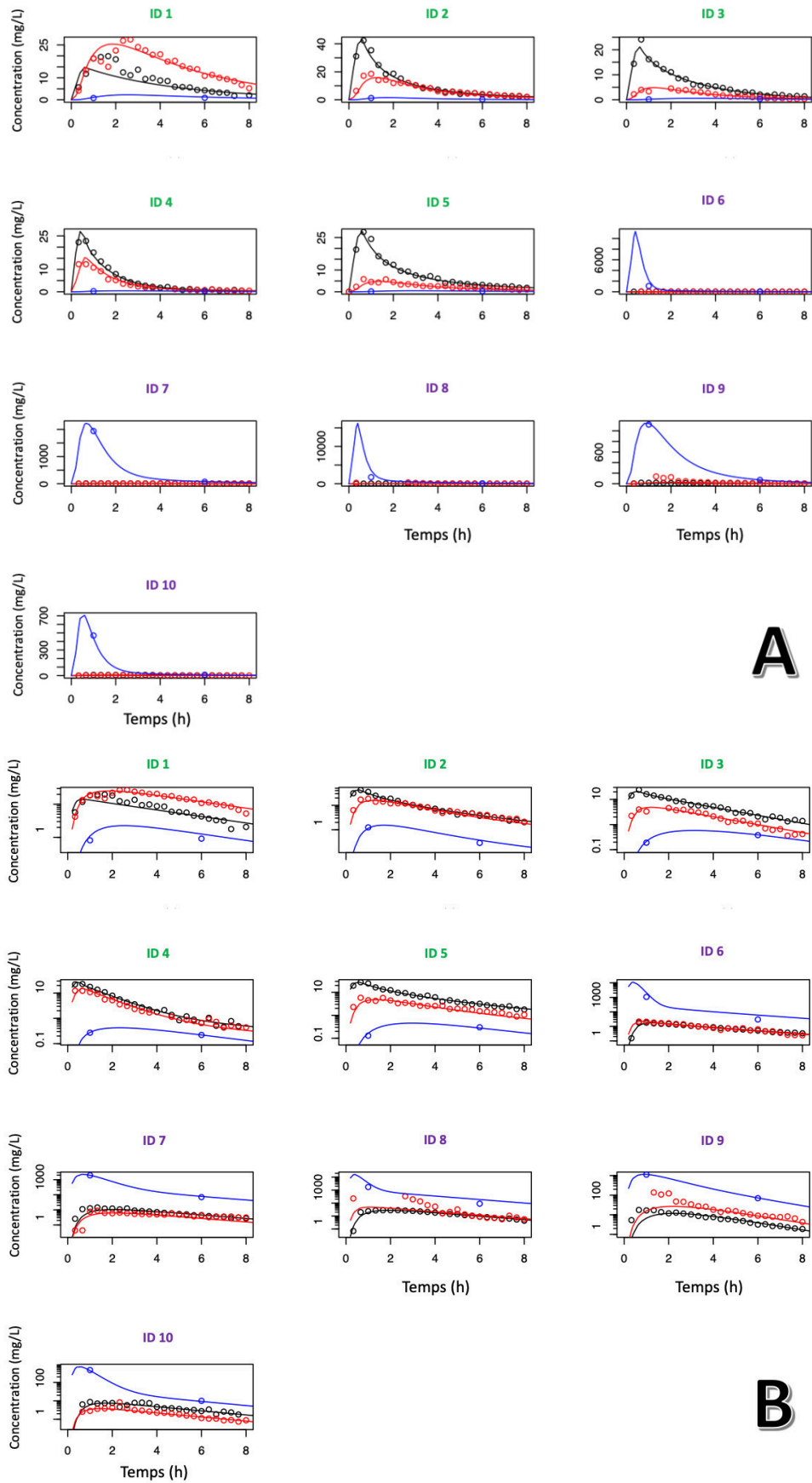


Figure 14: Observations et prédiction des concentrations en tobramycine chez 10 moutons

Légende : Valeurs exprimées en échelle usuelle (A) et logarithmique (B)

Courbes = Prédictions ; Points (croix) = observations

Symboles noirs = concentrations plasmatiques ; symboles rouges = concentrations interstitielles ; symboles bleus = concentrations épithéliales

ID 1 à 5 (Vert) = Administration intra-veineuse ; ID 6 à 10 (Violet) = Administration par nébulisation

Tableau 4 : Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques estimés par le présent modèle

	Moyenne	Ecart-type	CV%	Médiane
F (%)*	0.13	0.15	123	0.04
ka (h⁻¹)*	15.2	5.15	33.9	16.4
kel (h⁻¹)	1.28	1.31	103	0.84
k14 (h⁻¹)	4.81	4.36	90.6	3.21
k41 (h⁻¹)	3.99	3.31	83.0	1.95
k15 (h⁻¹)	0.47	0.53	112	0.37
k51 (h⁻¹)	9.22	7.08	76.7	15.0
k34 (h⁻¹)	1.42	0.89	62.3	1.08
k43 (h⁻¹)	0.11	0.09	82.0	0.08
V_c (L)	8.57	6.24	72.9	6.73
V_{ISF} (L)	9.76	6.53	66.9	7.90
V_{ELF} (L)	1.78	2.16	122	0.33

Légende: F est biodisponibilité; ka la constante de vitesse d'absorption; kel est la constante de vitesse d'élimination; k15 est la constante de vitesse de transfert entre le compartiment central vers le compartiment périphérique, k51 est la constante de vitesse de transfert entre le compartiment périphérique vers le compartiment central; k14 est la constante de vitesse de transfert entre le compartiment central vers l'ISF (Interstitial fluid, liquide interstitiel); k41 est la constante de vitesse de transfert entre l'ISF vers le compartiment central; k34 est la constante de vitesse de transfert entre l'ELF (liquide épithélial, epithelial fluid lining) vers l'ISF; k43 est la constante de vitesse de transfert entre l'ISF vers l'ELF; and; V_c est le volume du compartiment central (plasma); V_{ISF} est le volume de l'ISF; V_{ELF} est le volume de l'ELF.

*uniquement pour dans le cadre d'une administration par voie inhalée

2.3.4 Lung pharmacokinetics of Tobramycin by intravenous and nebulized dosing in a mechanically ventilated healthy ovine model

Article publié dans *Anesthesiology* (Impact Factor 2018 : 6.42) sous la référence :

Dhanani JA, Diab S, Chaudhary J, Cohen J, Parker SL, Wallis SC, Boidin C, Chew M, Roberts JA, Fraser JF. Lung Pharmacokinetics of Tobramycin by Intravenous and Nebulized Dosing in a Mechanically Ventilated Healthy Ovine Model. *Anesthesiology*. 2019 Aug;131(2):344–55.

ANESTHESIOLOGY

Lung Pharmacokinetics of Tobramycin by Intravenous and Nebulized Dosing in a Mechanically Ventilated Healthy Ovine Model

Jayesh A. Dhanani, Ph.D., Sara Diab, B.N., R.N., Jivesh Chaudhary, F.R.A.C.S., Jeremy Cohen, Ph.D., Suzanne L. Parker, Ph.D., Steven C. Wallis, Ph.D., Clément Boidin, M.Sc., Adrian Barnett, Ph.D., Michelle Chew, Ph.D., Jason A. Roberts, Ph.D., John F. Fraser, Ph.D.

Anesthesiology 2019; 131:344–55

EDITOR'S PERSPECTIVE

What We Already Know about This Topic

- For most bacterial pneumonia, the lung interstitium is considered to be the site of infection, and adequate antibiotic concentrations are important for drug effect
- Despite systemic antibiotic therapy, therapeutic failure is common, perhaps due to poor lung penetration, and resulting low interstitial space fluid antibiotic concentrations
- Increasing systemic antibiotic doses in order to increase interstitial space fluid antibiotic concentrations could lead to toxicities such as nephrotoxicity

What This Article Tells Us That Is New

- In a mechanically ventilated healthy large animal model, nebulized tobramycin produced higher peak lung interstitial space fluid concentrations, as well as higher initial epithelial lining fluid concentrations, with lower plasma concentrations than were observed after intravenous administration due to more extensive lung penetration

ABSTRACT

Background: Nebulized antibiotics may be used to treat ventilator-associated pneumonia. In previous pharmacokinetic studies, lung interstitial space fluid concentrations have never been reported. The aim of the study was to compare intravenous and nebulized tobramycin concentrations in the lung interstitial space fluid, epithelial lining fluid, and plasma in mechanically ventilated sheep with healthy lungs.

Methods: Ten anesthetized and mechanically ventilated healthy ewes underwent surgical insertion of microdialysis catheters in upper and lower lobes of both lungs and the jugular vein. Five ewes were given intravenous tobramycin 400 mg, and five were given nebulized tobramycin 400 mg. Microdialysis samples were collected every 20 min for 8 h. Bronchoalveolar lavage was performed at 1 and 6 h.

Results: The peak lung interstitial space fluid concentrations were lower with intravenous tobramycin 20.2 mg/l (interquartile range, 12 mg/l, 26.2 mg/l) versus the nebulized route 48.3 mg/l (interquartile range, 8.7 mg/l, 513 mg/l), $P = 0.002$. For nebulized tobramycin, the median epithelial lining fluid concentrations were higher than the interstitial space fluid concentrations at 1 h (1,637; interquartile range, 650, 1,781, vs. 16 mg/l, interquartile range, 7, 86, $P < 0.001$) and 6 h (48, interquartile range, 17, 93, vs. 4 mg/l, interquartile range, 2, 9, $P < 0.001$). For intravenous tobramycin, the median epithelial lining fluid concentrations were lower than the interstitial space fluid concentrations at 1 h (0.19, interquartile range, 0.11, 0.31, vs. 18.5 mg/l, interquartile range, 9.8, 23.4, $P < 0.001$) and 6 h (0.34, interquartile range, 0.2, 0.48, vs. 3.2 mg/l, interquartile range, 0.9, 4.4, $P < 0.001$).

Conclusions: Compared with intravenous tobramycin, nebulized tobramycin achieved higher lung interstitial fluid and epithelial lining fluid concentrations without increasing systemic concentrations.

(*ANESTHESIOLOGY* 2019; 131:344–55)

Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative organisms occurs frequently,¹ and is associated with significant morbidity and mortality.² Drugs from the aminoglycoside class, such as tobramycin, are recommended for the treatment of ventilator-associated pneumonia³ and are effective against numerous Gram-negative organisms including *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii*.⁴ Despite systemic antibiotic therapy, therapeutic failure is common.⁵ One reason for this lack of effect could be poor lung penetration due to low lung epithelial lining

This article is featured in "This Month in Anesthesiology," page 1A. This article is accompanied by an editorial on p. 229. Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are available in both the HTML and PDF versions of this article. Links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the Journal's Web site (www.anesthesiology.org).

Submitted for publication April 13, 2018. Accepted for publication March 18, 2019. From the University of Queensland Centre for Clinical Research, Faculty of Medicine (J.A.D., J. Cohen, S.L.P., S.C.W., C.B., J.A.R.), Critical Care Research Group (J.A.D., S.D., J. Chaudhary, J.F.F.), and Centre for Translational Anti-infective Pharmacodynamics, School of Pharmacy (J.A.R.), The University of Queensland, Brisbane, Australia; Department of Intensive Care Medicine (J.A.D., J. Cohen, J.A.R.), and Department of Pharmacy (J.A.R.), Royal Brisbane & Women's Hospital, Brisbane, Australia; Institute of Health and Biomedical Innovation & School of Public Health and Social Work, Queensland University of Technology, Kelvin Grove, Brisbane, Australia (A.B.); Department of Anaesthesiology and Intensive Care, and Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden (M.C.); the Pierre Garraud Hospital, Civil Hospitals of Lyon, Lyon, France (C.B.); and the National Center for Scientific Research 5558, Biometrics Laboratory and Evolutionary Biology, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France (C.B.).

Copyright © 2019, the American Society of Anesthesiologists, Inc. All Rights Reserved. *Anesthesiology* 2019; 131:344–55. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002752

fluid concentrations of tobramycin.⁶ Increasing the systemic doses could lead to toxicities such as nephrotoxicity.

For treatment of ventilator-associated pneumonia, nebulized tobramycin may be used either as monotherapy or as an adjuvant.^{7,8} However, aerosol delivery and lung deposition (and hence antibiotic concentrations in the lung) can be affected by mechanical ventilation parameters.⁹ A number of clinical^{10–12} and experimental studies^{13,14} have investigated the pharmacokinetics of nebulized antibiotics with mechanical ventilation using plasma, sputum, and epithelial lining fluid samples. However, we are unaware of any data on the interstitial space fluid pharmacokinetics of nebulized antibiotics.¹⁵ As there are no data of the lung pharmacokinetics of different sampling and administration techniques, data from noninfected models can provide valuable mechanistic insights. Rat and rabbit model-based studies provide some data on the pharmacokinetics of nebulized and IV tobramycin.^{16,17} However, interspecies differences in pulmonary anatomy limit the application of these data to humans. Similarly, pharmacokinetic data from studies in spontaneously breathing cystic fibrosis patients^{18,19} make it difficult to apply the same for ventilator-associated pneumonia therapy. Experimental pneumonia studies have been useful in the understanding of the pharmacokinetics of nebulized antibiotics with epithelial lining fluid or tissue homogenization technique having inherent limitations.^{14,20} Sheep are

commonly used for large animal model respiratory research and for inhalation therapy studies.²¹ Compared to the human lung, sheep have similar anatomical and physiologic features.²²

For most bacterial pneumonia, the lung interstitium is considered as the site of infection, and adequate antibiotic concentrations are important for drug effect.²³ Currently available pharmacokinetics methods used for nebulized antibiotics have significant limitations that affect their ability to sample the interstitial space fluid.²⁴ Lung microdialysis is a validated technique for the sampling of interstitial space fluid and measurement of free antibiotic concentration.²⁴

The aim of this study was to compare the regional pulmonary and systemic concentrations of tobramycin after nebulization and IV administration in a mechanically ventilated healthy ovine model. We hypothesized that nebulized tobramycin will achieve higher pulmonary concentrations with lesser systemic concentrations compared to IV tobramycin.

Materials and Methods

Ethics approval was obtained from the Queensland University of Technology (Chermside, Australia) animal ethics committee (approval No. 110000052).

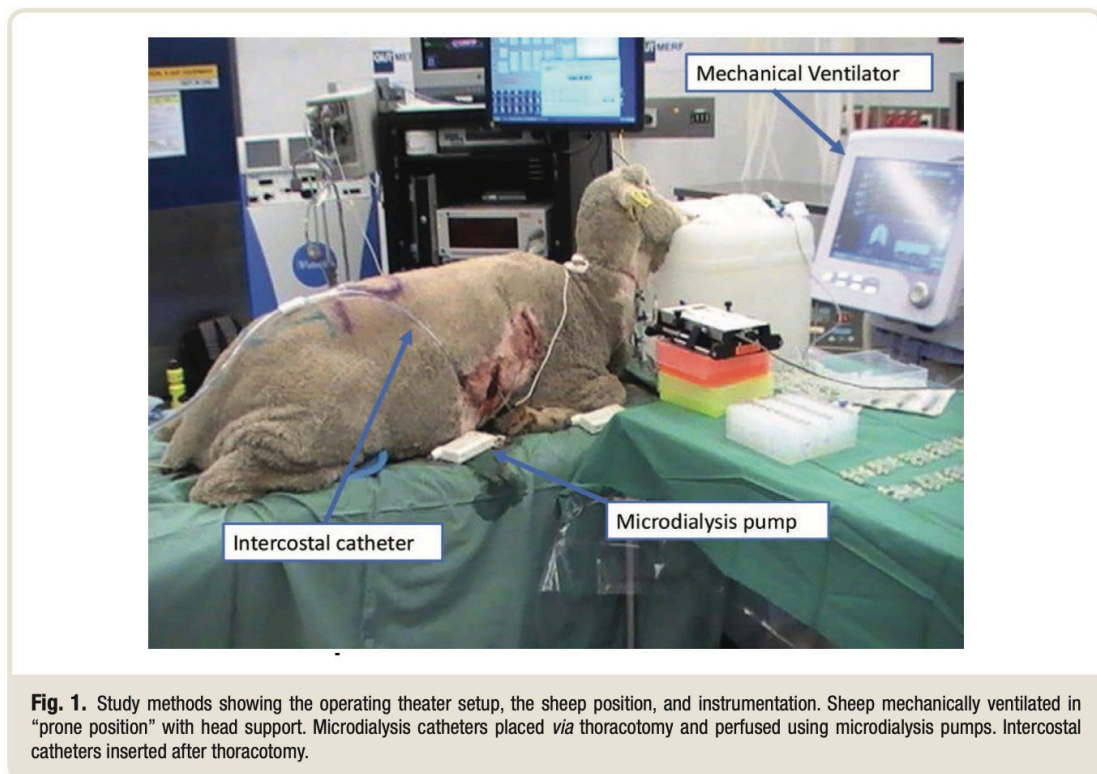


Fig. 1. Study methods showing the operating theater setup, the sheep position, and instrumentation. Sheep mechanically ventilated in “prone position” with head support. Microdialysis catheters placed *via* thoracotomy and perfused using microdialysis pumps. Intercostal catheters inserted after thoracotomy.

Study Design

The study was performed using 10 merino sheep (10 ewes, 40 to 50 kg), which were anesthetized and mechanically ventilated. Five sheep were administered IV tobramycin and the other five given nebulized tobramycin. Figure 1 shows the study setup.

Experimental Method

Anesthesia, Ventilation, and Monitoring. The sheep were anesthetized with midazolam 0.5 mg/kg and alfaxalone 3 mg/kg (Jurox Pty. Ltd., Australia). Maintenance of anesthesia was with ketamine 3 to 5 mg·kg⁻¹·h⁻¹, midazolam 0.25 to 0.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹, and alfaxalone 4 to 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ infusions. Sheep were orotracheally intubated using an endotracheal tube. Tracheostomy was performed, and mechanical ventilation was commenced with initial settings of tidal volume 10 to 12 ml/kg, positive end-expiratory pressure 5 cm H₂O, respiratory rate 14 breaths per minute and inspiratory flow 40 l per minute square wave pattern, no inspiratory pause, and inspiratory time 0.75 s with the resulting peak airway pressure 20 to 22 mmHg and subsequently adjusted according to the arterial blood gases to maintain oxygen saturation greater than 90% partial pressure of oxygen greater than 60 cm H₂O and arterial carbon dioxide tension 35 to 45 mmHg. The humidifier was turned off for the duration of nebulization. Monitoring was performed using electrocardiogram, arterial blood gas, capnography, pulse oximetry, and central venous pressure monitoring.

Microdialysis Probe Insertion. Bilateral thoracotomies were performed in the fifth intercostal space. Under direct vision, microdialysis probes (CMA 63; CMA Microdialysis AB, Sweden) were inserted, one probe each in the upper and lower lobes of both lungs. An intercostal catheter was placed on each side, and the thoracotomy incisions was closed. An intravascular microdialysis catheter (CMA 64; CMA Microdialysis AB) was inserted in the left jugular vein through a percutaneously inserted 18G cannula (B. Braun Australia Pty. Ltd., Australia). CMA 107 pumps (CMA Microdialysis AB) were used to perfuse the microdialysis catheters.

Gentamicin (4 mg/l) as a perfusate was used for *in vivo* microdialysis calibration which was done as per the internal indicator method.^{25,26} The perfusate flow was maintained at 1 µl/min for 1 h to achieve steady state equilibrium. Thereafter, samples were collected at every 20 min in a microvial (CMA Microdialysis AB) for 8 h, with time 0 h being the commencement of drug administration. Samples were stored at -80°C for further analysis.

Drug Administration

Intravenous. Tobramycin 400 mg (4 ml; Tobra-day 500 mg/5 ml, Phebra) was injected through the central venous line as a 30-min infusion.

Nebulization. Tobramycin 400 mg (4 ml; Tobra-day 500 mg/5 mL, Phebra) was nebulized using a disposable vibrating

mesh nebulizer (Aeroneb Pro; Aerogen, Ireland) which was inserted in the inspiratory limb of the circuit just before the Y-piece. The nebulization was complete when there was no visible mist.

Bronchoalveolar Lavage. Bronchoalveolar lavage fluid was collected from both lower lobes using a fiber optic bronchoscope (Olympus; USA) before drug administration and repeated at 1 h and 6 h after the completion of drug administration. Samples were stored at -80°C for further analysis.

Sample Analysis

Bronchoalveolar lavage fluid and plasma urea concentration values were obtained for further calculations of tobramycin in the epithelial lining fluid (C_{epithelial lining fluid}) with a commercially available assay (UniCel DxC 800; Beckman Coulter, USA).

The gentamicin and tobramycin concentrations in the microdialysis samples and the tobramycin concentrations in the bronchoalveolar lavage samples reported were measured by a liquid chromatography tandem mass spectrometry method: Shimadzu Nexera2 system coupled to a Shimadzu 8030+ triple quadrupole mass spectrometer (Japan). The transitions monitored for tobramycin were 468.1→163.2 and 468.1→324.2, for gentamicin were 464.2→322.3, 478.2→322.3, and 450.2→322.3, and for vancomycin were 746.1→144.2 and 725.6→144.1. For the analysis of tobramycin in bronchoalveolar lavage, 10 µl of sample was diluted with 90 µl of internal standard (50 µg/ml of vancomycin), vortex-mixed, and transferred to an autosampler vial. For the analysis of tobramycin and gentamicin in microdialysis, 10 µl of sample was diluted with 30 µl of internal standard (100 µg/ml of vancomycin), vortex-mixed, and transferred to an autosampler vial. Chromatographic separation was achieved using a SeQuant zic-HILIC analytical column (Merck, Germany) with a gradient elution of mobile phases composed of (A) 10% acetonitrile in 90% of 2 mM ammonium acetate containing 0.2% formic acid and (B) 90% acetonitrile in 10% of 2 mM ammonium acetate containing 0.2% formic acid. The gradient commenced with 80% of mobile phase B for 0.5 min, decreasing down to 10% of mobile phase B for more than 1.5 min, where it was held for 1.5 min. The mobile phase then returned to 80% B for more than 1 min, to allow a final run time of 7.5 min at a flow 0.4 ml/min. The concentration range of the assay was 0.1 to 20 µg/ml for tobramycin and 0.5 to 10 µg/ml for gentamicin with the calibration best fitted as quadratic with a 1/concentration² weighting. For tobramycin, the precision was 3.9, 5.2, and 1.9% and accuracy was -4.6, -7.0, and -1.6% at 0.25, 1, and 4 µg/ml, respectively, and for gentamicin, the precision was 2.8 and 3.1% and accuracy was -2.0 and 3.9% at 1 and 4 µg/ml, respectively. Using the method described in the data analysis section, the microdialysis recovery data were used to calculate the corrected tobramycin concentrations in the microdialysate.

Data Analysis

Tobramycin Concentration in Epithelial Lining Fluid. The volume (V) of epithelial lining fluid in each sample was calculated as previously described^{25,27,28}:

$$V_{\text{epithelial lining fluid}} = \left[\text{Urea (mg/l)} \right]_{\text{Bronchoalveolar lavage}} / \left[\text{Urea (mg/l)} \right]_{\text{PLASMA}} \times V_{\text{Bronchoalveolar lavage}}$$

Therefore, the concentration of tobramycin (TOB) in the epithelial lining fluid from the bronchoalveolar lavage fluid is as follows:

$$[\text{TOB}]_{\text{epithelial lining fluid}} = [\text{TOB}]_{\text{bronchoalveolar lavage}} \times \left(V_{\text{bronchoalveolar lavage}} / V_{\text{epithelial lining fluid}} \right)$$

where $V_{\text{epithelial lining fluid}}$ equals volume of epithelial lining fluid, $\text{Urea (mg/l)}_{\text{bronchoalveolar lavage}}$ equals concentration of urea in the bronchoalveolar lavage fluid, $\text{Urea (mg/l)}_{\text{Plasma}}$ equals concentration of urea in the plasma, $V_{\text{bronchoalveolar lavage}}$ equals volume of bronchoalveolar lavage fluid, and $\text{TOB}_{\text{epithelial lining fluid}}$ equals concentration of tobramycin in the epithelial lining fluid.

Microdialysis Recovery. The relative recovery was calculated by loss of gentamicin (Gent) for each microdialysate using the *internal reference method*,^{25,26} as per the equation

$$\text{Relative Recovery}_{\text{Gent}} = (C_{\text{in}} - C_{\text{out}}) / C_{\text{in}}$$

where C_{in} is gentamicin concentration in the perfusate and C_{out} is gentamicin concentration in the dialysate.

Tobramycin Concentration in Interstitial Space Fluid. The corrected tobramycin concentration in the microdialysate was calculated as

$$C_{\text{interstitial space fluid}} = C_{\text{dialysate}} / \text{Relative Recovery}$$

where $C_{\text{interstitial space fluid}}$ is tobramycin concentration in the interstitial space fluid and $C_{\text{dialysate}}$ is tobramycin concentration in microdialysate.

Systemic bioavailability of the nebulized dose was calculated as follows:

$$\text{AUC}_{\text{plasma}} (\text{nebulized}) / \text{AUC}_{\text{plasma}} (\text{IV}) \times 100$$

where $\text{AUC}_{\text{plasma}}$ equals the area under the drug concentration-time curve.

Pharmacokinetic Analysis

The pharmacokinetic analyses of tobramycin were performed for microdialysis and plasma samples using non-compartmental methods (see Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/B936>, describing the methods used for the pharmacokinetic analyses, and Supplemental

Digital Content 2, <http://links.lww.com/ALN/B937>, showing the derived model and the results obtained). For intravenous tobramycin, the lung penetration was used to describe the percentage drug penetration into the interstitial space fluid and defined as $f\text{AUC}_{\text{interstitial space fluid}} / \text{AUC}_{\text{plasma}} \times 100$ and calculated from the $\text{AUC}_{0-\text{last}}$, where $\text{AUC}_{\text{interstitial space fluid}}$ and $\text{AUC}_{\text{plasma}}$ are area under the concentration-time curve from 0 to 8 h (AUC_{last}) for interstitial space fluid and plasma, respectively, and expressed as a percentage. As the $\text{AUC}_{\text{epithelial lining fluid}}$ cannot be calculated reasonably with two concentration points, this value was estimated by population pharmacokinetics modeling. Plasma, interstitial space fluid, and epithelial lining fluid observations were fitted into a three-compartment model, and $\text{AUC}_{\text{epithelial lining fluid}}$ was determined using individual estimated parameters for each sheep. This analysis was performed using the nonparametric adaptive grid algorithm available in the Pmetrics R package (Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, USA).²⁹

Statistical Analysis

The variables were summarized as medians and interquartile range (twenty-fifth and seventy-fifth).

We used boxplots of the data by treatment groups to see what tests were suitable, choosing the parametric t test when the data were relatively well behaved in terms of skew. Where there was strong skew in the observed data, we used a bootstrap test in order to avoid any parametric assumptions. For the Bayesian model, we log-transformed the pharmacokinetic parameters to remove the positive skew. We checked that the predictions (means and 95% credible intervals) from the Bayesian model gave sensible predictions that matched the observed averages. The Bayesian estimates were made using Markov Chain Monte Carlo. We used two chains with a burn-in of 5,000 and sample of 5,000 both thinned by three, and visually checked the convergence of the two chains to the same solution. Vague priors were used for all parameters. The Markov Chain Monte Carlo estimates were also used to estimate Bayesian P values for the probability that the treatment had no effect by calculating the proportion of times that the estimate was positive or negative, and then taking the smallest of these two proportions and multiplying by two to give a two-sided posterior probability for the null hypothesis that the difference is zero. For the tobramycin concentrations in the epithelial lining fluid and interstitial space fluid, we used linear regression as a standard approach, but we log-transformed the dependent variable (concentration) because of a strong positive skew. This helps the model's validity as it is more likely that the residuals will be normally distributed and hence our inferences in terms of means, CIs, and P values will be more reliable.

Plasma pharmacokinetics parameters between the IV and nebulized route were compared using a simple unpaired t test. When comparing the IV and nebulized route, the mean differences between the lung interstitial space fluid and bronchoalveolar lavage fluid concentrations of tobramycin, Bayesian regression model with a random intercept was used

for each sheep and Bayesian two-sided *P* values obtained. R statistical language version 3.4.3 (R Development Core Team, New Zealand; www.r-project.org) and WinBUGS version 1.4.3 (BUGS project, MRC Biostatistics Unit, United Kingdom)³⁰ for the Bayesian regression analysis were used. For the ratio of $AUC_{\text{epithelial lining fluid}}$ and AUC_{plasma} , as well as the ratio of $AUC_{\text{interstitial space fluid}}$ and AUC_{plasma} , an ordinary parametric bootstrap method with 10,000 replications was used. All *P* values were two-tailed. No statistical power calculation was conducted before the study. Sample size was based on our previous experience with microdialysis-based studies describing the pharmacokinetic variability.³¹ The regression models were fit for the data described, and the fitness was considered acceptable for the purpose.

Results

Ten healthy merino sheep (ewes, 40 to 50 kg) underwent anesthesia and mechanical ventilation. Data from all the samples was available for analyses, and there were no missing data.

Lung Interstitial Space Fluid Pharmacokinetics

The *in vivo* recovery values determined were 43% for lung interstitial space fluid. The combined median interstitial space fluid pharmacokinetics parameters with ranges comparing the two routes of administration are given in table 1. The median peak concentration was significantly lower for IV tobramycin than for nebulized.

The regional lung interstitial space fluid pharmacokinetics parameters for IV and nebulized tobramycin are given in tables 2 and 3, respectively. The mean interstitial space fluid pharmacokinetics parameters for each of the four lobes were not significantly different between the IV and nebulized tobramycin. However, the study was not powered to

detect a difference. Figure 2 shows the regional concentration-time profile in a graphical form.

Plasma Pharmacokinetics

The median plasma and interstitial space fluid pharmacokinetics parameters with ranges (minimum to maximum) for the upper and lower lung areas of both lungs are given in tables 2 and 3 for IV and nebulized tobramycin, respectively. Comparison of results between the IV and nebulized administration groups shows differences for some pharmacokinetics parameter estimates including higher values in the IV group for plasma maximum concentration. The median systemic bioavailability of the nebulized dose was 78.2% (interquartile range, 76%, 98.5%).

Epithelial Lining Fluid Concentrations and the Ratio of Epithelial Lining Fluid Concentration and Plasma Concentration between IV and Nebulized Tobramycin

See table 4. The median epithelial lining fluid concentration for tobramycin was significantly lower for IV compared to nebulized tobramycin group at 1 h (*P* < 0.001) and at 6 h. Similarly, at 1 h and at 6 h, the median ratio of epithelial lining fluid concentration and plasma concentration was significantly lower for IV compared to nebulized.

Comparative Epithelial Lining Fluid and Interstitial Space Fluid Pharmacokinetics Parameters between IV and Nebulized Tobramycin

See table 1. The median ratio of $AUC_{\text{epithelial lining fluid}}$ and AUC_{plasma} was significantly higher for nebulized tobramycin than IV. The median $AUC_{\text{epithelial lining fluid}}/AUC_{\text{plasma}}$ was significantly higher than $AUC_{\text{interstitial space fluid}}/AUC_{\text{plasma}}$ for nebulized tobramycin and reduced for IV. The median

Table 1. Comparative Lung Pharmacokinetic Parameters between Intravenous and Nebulized Tobramycin

Pharmacokinetic Parameter	Intravenous Tobramycin	Nebulized Tobramycin	<i>P</i> Value
C_{max} (mg/l)	20.2 (12, 26.2)	48.3 (8.7, 513)	0.002
T_{max} (h)	0.83 (0.66, 1.33)	0.66 (0.33, 1.33)	0.285
C_{min} (mg/l)	1.27 (0.44, 2.25)	1.92 (0.67, 4.91)	0.137
$AUMC_{0-\text{last}}$ (mg · h/l)	168 (55.3, 251)	224 (97.6, 664)	0.118
$AUMC_{0-\infty}$ (mg · h/l)	233 (90.3, 318)	566 (256, 2674)	0.016
$AUC_{0-\text{last}}$ (mg · h/l)	25.90 (20.61, 59.86)	67.58 (27.82, 109.47)	0.017
$AUC_{0-\infty}$ (mg · h/l)	69.0 (26.9, 94.6)	252 (103, 791)	0.001
MRT (h)	3.8 (3.2, 4.1)	1.6 (1.1, 3.1)	0.029
K_{el} (h)	0.26 (0.24, 0.33)	0.25 (0.11, 0.42)	0.609
Lung penetration* (%)	79 (62, 132)		
$AUC_{\text{epithelial lining fluid}}/AUC_{\text{plasma}}$	0.06 (0.06, 0.09)	34.26 (32.80, 53.29)	0.007
$AUC_{\text{interstitial space fluid}}/AUC_{\text{plasma}}$	0.61 (0.34, 0.70)	1.03 (0.53, 1.17)	0.312

Values expressed as median (interquartile range). All values relate to lung interstitial space fluid microdialysis measurements. Bayesian model used to calculate *P* values.

*Lung penetration = $AUC_{\text{interstitial space fluid}}/AUC_{\text{plasma}} \times 100$ and calculated from the $AUC_{0-\text{last}}$, where $AUC_{\text{interstitial space fluid}}$ is unbound AUC in interstitial space fluid of the lung, and AUC_{plasma} is AUC in plasma using unbound concentrations.

$AUC_{0-\infty}$, area under the concentration-time curve from 0 h to infinity; $AUC_{0-\text{last}}$, area under the concentration-time curve from 0 h to the last measurement at the completion of the study; $AUMC_{0-\infty}$, area under the moment curve from 0 h to infinity; $AUMC_{0-\text{last}}$, area under the moment curve from 0 h to the last measurement at the completion of the study; C_{max} , maximum concentration; C_{min} , minimum concentration; K_{el} , elimination rate constant; MRT, mean residence time; T_{max} , time that C_{max} was observed.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Tobramycin in the Right and Left, Upper and Lower Lobes as well as Plasma (Intravenous Group)

Pharmacokinetic Parameter	Right Lung		Left Lung		Plasma
	Upper Lobe	Lower Lobe	Upper Lobe	Lower Lobe	
	Median Value (IQR)		Median Value (IQR)		Median Value (IQR)
C _{max} (mg/l)	23.6 (14.9, 24)	21.8 (13.9, 26.7)	23.8 (15.7, 26.6)	12.4 (5.81, 18.5)	24.1 (22.8, 27.6)
T _{max} (h)	0.66 (0.66, 1)	1.66 (0.66, 2)	0.66 (0.66, 1)	1 (0.66, 2)	0.66 (0.66, 0.66)
C _{min} (mg/l)	1.22 (1.05, 1.46)	1.33 (1.16, 2.85)	2.08 (0.42, 2.25)	0.89 (0.43, 2.13)	1.78 (1.34, 1.79)
AUMC _{0-last} (mg-h/l)	196 (128, 258)	168 (167, 251)	152 (56.5, 199)	64.3 (49.6, 181)	154 (128, 192)
AUMC _{0-∞} (mg-h/l)	225 (186, 418)	291 (238, 318)	228 (99, 296)	128 (63.1, 284)	210 (169, 263)
AUC _{0-last} (mg-h/l)	80.7 (44.7, 81.4)	58.5 (55.1, 91)	60.6 (29.7, 72)	26.2 (21, 62.1)	58.1 (54.0, 64.5)
AUC _{0-∞} (mg-h/l)	83.5 (49.6, 95.5)	70.7 (61, 94.6)	67.4 (30.6, 80.2)	27.2 (26, 70.7)	70 (57.4, 75.2)
MRT (h)	3.96 (3.76, 4.15)	3.9 (3.08, 3.9)	3.39 (3.25, 3.69)	4.01 (3.41, 4.93)	2.94 (2.69, 3)*
k _{el} (h)	0.26 (0.24, 0.27)	0.25 (0.25, 0.32)	0.31 (0.27, 0.5)	0.25 (0.21, 0.33)	0.36 (0.35, 0.38)*
Lung penetration† (%)	88 (69, 137)	90 (80, 139)	78 (71, 93)	63 (32, 67)	

All values relate to lung interstitial space fluid and plasma microdialysis measurements. Bayesian model used for calculating *P* values.
 **P* < 0.05. †Lung penetration = $\frac{AUC_{0-last}^{lung}}{AUC_{0-last}^{plasma}} \times 100$ and calculated from the AUC_{0-last}^{lung} , where AUC_{0-last}^{lung} is unbound AUC in interstitial space fluid of lung, and AUC_{0-last}^{plasma} is AUC in plasma using unbound concentrations.
 AUC_{0-∞}, area under the concentration-time curve from 0 h to infinity; AUC_{0-last}, area under the concentration-time curve from 0 h to the last measurement at the completion of the study; AUMC_{0-∞}, area under the moment curve from 0 h to infinity; AUMC_{0-last}, area under the moment curve from 0 h to the last measurement at the completion of the study; C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; IQR, interquartile range; K_{el}, elimination rate constant; MRT, mean residence time; T_{max}, time that C_{max} was observed.

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Tobramycin in the Right and Left, Upper and Lower Lobes as well as Plasma (Nebulized Group)

Pharmacokinetic Parameter	Right Lung		Left Lung		Plasma
	Upper Lobe	Lower Lobe	Upper Lobe	Lower Lobe	
	Median Value (IQR)		Median Value (IQR)		Median Value (IQR)
C _{max} (mg/l)	70.4 (18.8, 128)	444 (8.3, 630)	11.8 (6.76, 26.3)	474 (8.83, 5,748)	17.8 (14.4, 18.2)
T _{max} (h)	1 (0.58, 1.17)	0.66 (0.33, 0.66)	1.33 (0.33, 2.33)	1 (0.33, 1.33)	1 (1, 1.33)
C _{min} (mg/l)	1.66 (0.81, 5.31)	4.95 (1.67, 11.57)	1.74 (0.43, 2.1)	2.44 (0.74, 4.31)	1.53 (0.7, 1.88)
AUMC _{0-last} (mg-h/l)	142 (101, 409)	305 (101, 1,027)	176 (81.7, 468)	273 (141, 2,452)	181 (174, 217)
AUMC _{0-∞} (mg-h/l)	608 (127, 1,947)	844 (544, 1,453)	501 (273, 521)	2,514 (340, 3,153)	382 (252, 490)
AUC _{0-last} (mg-h/l)	69.2 (44.9, 153)	284 (32.7, 549)	48.6 (24.2, 147)	230 (38.4, 5,092)	52.9 (49.4, 65.8)
AUC _{0-∞} (mg-h/l)	179 (103, 506)	325 (109, 1,065)	195 (92.6, 472)	279 (224, 2,459)	71.7 (68, 89)
MRT (h)	3.19 (1.33, 3.55)	1.67 (1.36, 1.88)	2.67 (1.72, 2.94)	1.22 (1.02, 1.62)	5.32 (5.04, 5.5)*
k _{el} (h)	0.28 (0.2, 0.31)	0.25 (0.21, 0.31)	0.11 (0.1, 0.23)	0.38 (0.25, 0.66)	0.18 (0.17, 0.21)*

All values relate to lung interstitial space fluid and plasma microdialysis measurements. *P* values calculated using Bayesian model.
 **P* < 0.05.
 AUC_{0-∞}, area under the concentration-time curve from 0 h to infinity; AUC_{0-last}, area under the concentration-time curve from 0 h to the last measurement at the completion of the study; AUMC_{0-∞}, area under the moment curve from 0 h to infinity; AUMC_{0-last}, area under the moment curve from 0 h to the last measurement at the completion of the study; C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; IQR, interquartile range; K_{el}, elimination rate constant; MRT, mean residence time; T_{max}, time that C_{max} was observed.

$\frac{AUC_{interstitial\ space\ fluid}}{AUC_{plasma}}$ was not significantly different for nebulized and IV tobramycin.

Comparative Epithelial Lining Fluid and Interstitial Space Fluid Tobramycin Concentrations 1 and 6 h after Administration

See table 5 and figure 3. At 1 h after administration, for nebulized tobramycin, the median concentration in the

epithelial lining fluid was significantly higher than the interstitial space fluid concentration (1,637 *vs.* 16 mg/l, *P* < 0.001). In comparison, for IV tobramycin, the median interstitial space fluid concentration was significantly higher compared to that of the epithelial lining fluid (18.5 *vs.* 0.19, *P* < 0.001). At 6 h after administration, for nebulized tobramycin, the median epithelial lining fluid concentration was significantly higher than the interstitial space

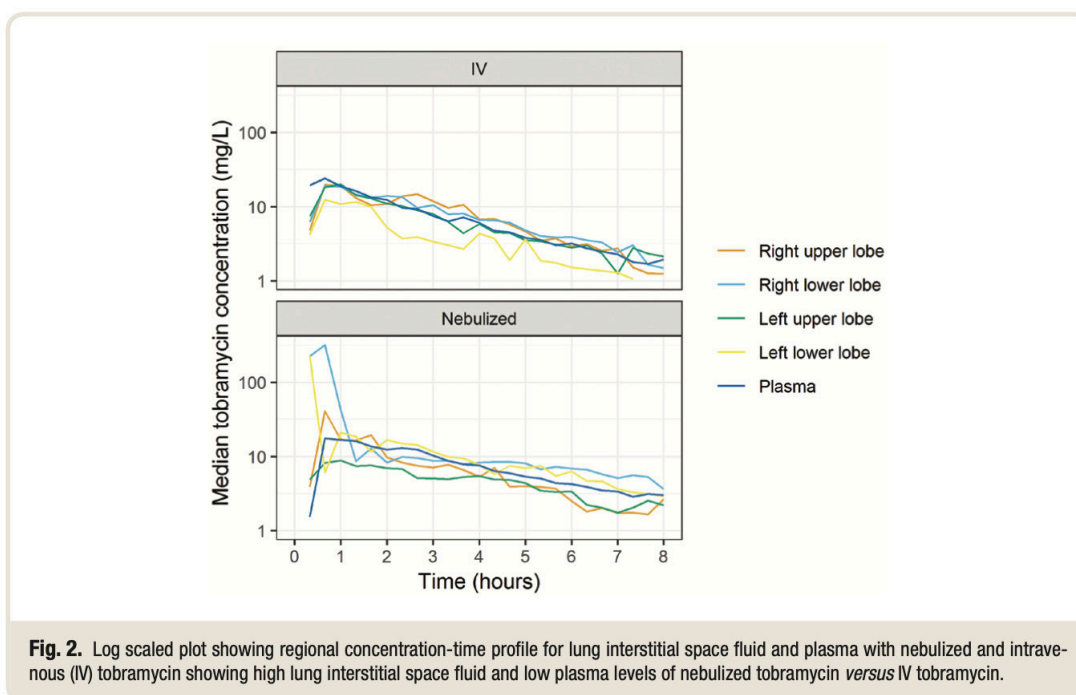


Fig. 2. Log scaled plot showing regional concentration-time profile for lung interstitial space fluid and plasma with nebulized and intravenous (IV) tobramycin showing high lung interstitial space fluid and low plasma levels of nebulized tobramycin versus IV tobramycin.

fluid (48 vs. 4 mg/l, $P < 0.001$). However, for IV tobramycin, the median interstitial space fluid concentration was significantly higher than that of epithelial lining fluid (3.2 vs. 0.34, $P < 0.001$).

Discussion

This study quantitatively characterizes and compares the concentration and disposition of tobramycin in regional lung interstitial space fluid, epithelial lining fluid, and plasma after IV and nebulized administration using a microdialysis technique. The main finding of this study is that nebulized tobramycin achieves significantly higher peak concentrations with more extensive lung penetration in the lung interstitial space fluid and epithelial lining fluid with low plasma concentrations, thus potentially minimizing systemic side effects as compared to IV. The epithelial lining fluid concentrations 1 h after nebulization were 100-fold higher than those of the interstitial space fluid of tobramycin. This could be due to bronchial contamination during the bronchoalveolar sampling. Conversely, the epithelial lining fluid concentrations 1 h after IV administration were less than 1% of those of the interstitial space fluid of tobramycin, suggesting that epithelial lining fluid is poorly representative of interstitial space fluid concentrations.

After nebulization, the peak plasma concentration was lower compared to IV (median, 17.8, range, 14.4–18.2 mg/l for nebulized; median, 24.1, range, 22.8–27.6 mg/l for IV; P

= 0.089). Previous studies have described low plasma trough concentrations less than 0.5 mg/l after administration of 300 mg of IV tobramycin.¹¹ The authors have even suggested that drug level monitoring may not be necessary with nebulized tobramycin. Although our study did not complete the 24-h dosing interval period for tobramycin therapy, the low end-study concentrations would indicate reduced trough concentrations with nebulized tobramycin. Thus, systemic toxicity is likely less with nebulized antibiotics, although further validation is required with this and other nebulized antibiotics.

For tobramycin, which displays a concentration-dependent bactericidal activity, the interstitial space fluid maximum concentration is the central pharmacokinetics parameter defining effectiveness. In the lung interstitial space fluid, the peak tobramycin concentrations were significantly higher when tobramycin was nebulized compared to when given IV (median, 48.3 mg/l vs. 20.2 mg/l, $P = 0.002$). For tobramycin, the maximum concentration/minimum inhibitory concentration ratio 7 to 10 is the pharmacodynamic index associated with increased clinical cure³² and greater than 10 for resistance suppression.³³ With the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing minimum inhibitory concentration for *Pseudomonas* of 4 mg/l, the desired maximum concentration is > 40 mg/l. The data from our study indicate that it is possible to achieve these targets with nebulized tobramycin. Taken together, the low plasma concentrations and higher interstitial space fluid concentrations seen after nebulized tobramycin confer an advantage for

Table 4. Comparative Tobramycin Concentrations in Epithelial Lining Fluid and Ratio of Epithelial Lining Fluid to Plasma Concentration for Intravenous and Nebulized Tobramycin

	1 h			6 h		
	Intravenous Tobramycin	Nebulized Tobramycin	P Value	Intravenous Tobramycin	Nebulized Tobramycin	P Value
Epithelial lining fluid concentration, mg/l; median value (IQR)	0.2 (0.1, 0.3)	1,637.2 (650.0, 1,781.5)	< 0.001	0.3 (0.2, 0.5)	47.8 (17.3, 92.8)	< 0.001
C _{eff} /C _p ; median value (IQR)	0.01 (0.01, 0.02)	81.3 (70.0, 106.9)	< 0.001	0.1 (0.1, 0.2)	10.2 (4.6, 12.4)	< 0.001

Data presented for 1 h and 6 h postadministration of the drug. Using a linear regression model with a log-transformed dependent variable the P values were calculated to compare the intravenous tobramycin to nebulized tobramycin.
C_{eff}, tobramycin concentration in epithelial lining fluid; C_p, tobramycin concentration in plasma; IQR, interquartile range.

Table 5. Comparative Tobramycin Concentrations in Epithelial Lining Fluid and Interstitial Space Fluid for Intravenous and Nebulized Tobramycin

	Nebulized Tobramycin			Intravenous Tobramycin		
	Epithelial Lining Fluid Concentration, mg/l; median value (IQR)	Interstitial Space Fluid Concentration, mg/l; median value (IQR)	P Value	Epithelial Lining Fluid Concentration, mg/l; median value (IQR)	Interstitial Space Fluid Concentration, mg/l; median value (IQR)	P Value
1 h	1,637 (650, 1,781)	16 (7, 86)	< 0.001	0.19 (0.11, 0.31)	18.5 (9.8, 23.4)	< 0.001
6 h	48 (17, 93)	4 (2, 9)	< 0.001	0.34 (0.20, 0.48)	3.2 (0.9, 4.4)	< 0.001

Data presented for 1 h and 6 h after administration of the drug. The P values compare the epithelial lining fluid and interstitial space fluid concentrations for each sampling time using a linear regression model with a log-transformed concentration.
IQR, interquartile range.

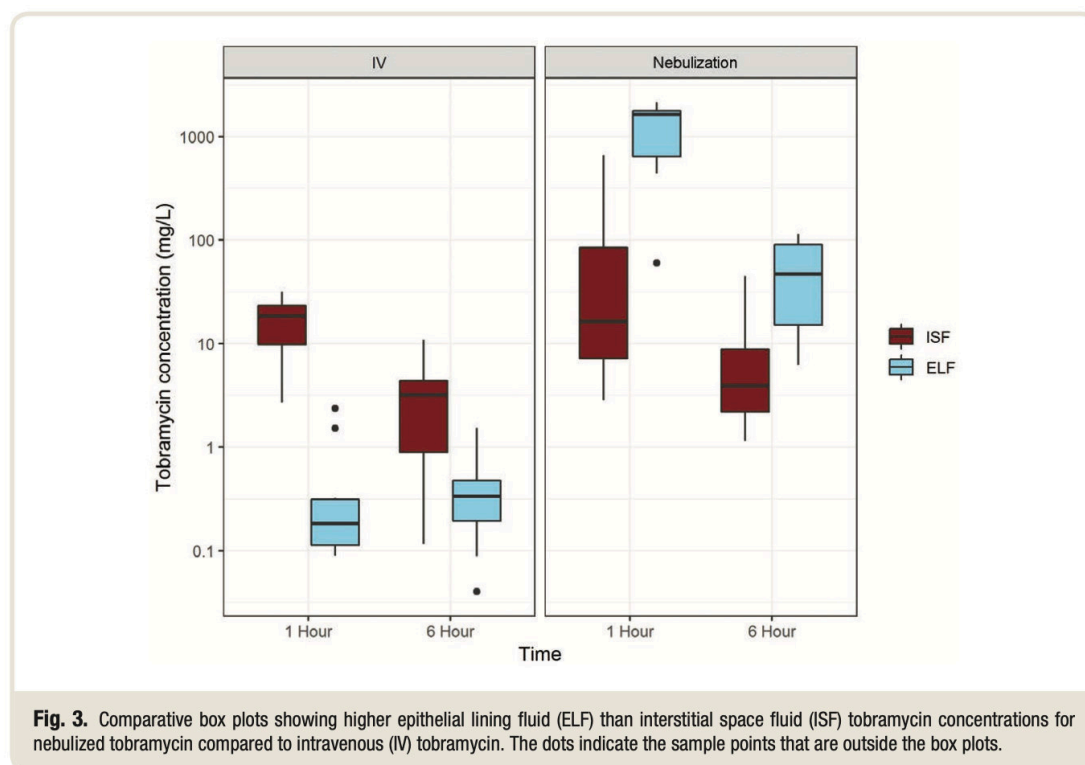
this route by potentially minimizing systemic side effects as compared to IV.

For IV tobramycin, the maximum concentration and the other pharmacokinetics parameters in the left lower lobe appeared lower as compared to the other lung lobes. The differences did not achieve statistical significance, possibly due to small sample size. The reduced maximum concentration in the left lower lobe could represent differences in blood flow or could also be due to atelectasis³⁴ by cardiac and other mediastinal structures that could not be excluded.

There was a higher maximum concentration and other pharmacokinetics parameters of drug exposure in both lower lobes compared to upper lobes with nebulized tobramycin. In the left upper lobe, the interstitial space fluid maximum concentration values were lower with nebulized compared to IV tobramycin. In the right upper lobe, the interstitial space fluid maximum concentration was higher with nebulized tobramycin compared to IV. Although these differences were not statistically significant, small sample size may have limited these differences from achieving statistical significance. In the supine position in healthy spontaneously breathing humans, alveolar deposition of aerosols is seen to be directly proportional to ventilation with

increased deposition in the lower lobes.³⁵ Our study shows similar deposition patterns in mechanically ventilated sheep.

The low epithelial lining fluid concentration and the low epithelial lining fluid/serum tobramycin concentration ratio with IV tobramycin compared to nebulized tobramycin are expected as evidenced in the critically ill setting⁶ and in pneumonia.¹² The high water solubility feature of aminoglycosides impedes their ability to cross cell membranes, leading to poor epithelial lining fluid penetration with IV administration.³⁶ The concentrations with IV tobramycin were lower in our study (epithelial lining fluid 0.53 mg/ml and epithelial lining fluid/serum ratio 2%) than those reported in the studies where the reported epithelial lining fluid concentrations range from 1.6 mg/ml to 4 mg/l and the ratios from 12 to 30%.^{6,12} Some of the studies did not measure free tobramycin and were not in a mechanically ventilated setting, which may affect the results. Nebulized tobramycin resulted in higher epithelial lining fluid concentration in all studies. In our study, the concentrations were higher (1,270 mg/l) than most reported studies and more than 1,000-fold higher than that of IV tobramycin. This could be due to a higher nebulized dose (400 mg in our study vs. 300 mg in most other studies). Interspecies variation could account for the differences as well. The



possibility of bronchoscope contamination during sampling needs further investigation with a targeted study. At 6 h, the epithelial lining fluid concentrations decreased to 54 mg/l for nebulized and 0.42 mg/l for IV tobramycin. Thus, compared to the values at 1 h, the epithelial lining fluid concentrations for nebulized tobramycin seems to decrease more than those of IV. This could be a result of high lung deposition of nebulized tobramycin due to effective aerosol delivery and concentration gradient-based transport into the interstitial space fluid and blood and less with the mucociliary clearance mechanism. This is further likely due to the high water solubility, low protein binding, small molecular mass, and negative charge on the tobramycin molecule. With IV administration, however, due to high plasma concentrations, the clearance could be predominantly due to the mucociliary escalator mechanism.

Notably, there were significant differences in the epithelial lining fluid and interstitial space fluid concentrations with nebulized tobramycin (at 1 h, epithelial lining fluid, 1,270 mg/l, and interstitial space fluid, 16.90 mg/l; at 6 h, epithelial lining fluid, 54.1 mg/l, and interstitial space fluid, 3.97 mg/l). The ratio of $AUC_{\text{epithelial lining fluid}}$ and AUC_{Plasma} was also significantly higher than $AUC_{\text{interstitial space fluid}}$ and AUC_{Plasma} for the nebulized route and lower for the IV route. The poor cell membrane penetration of aminoglycosides³⁶ could explain the differences wherein there

are lower epithelial lining fluid concentrations compared to interstitial space fluid with intravenous tobramycin, whereas with nebulized tobramycin, the epithelial lining fluid concentrations are higher than the interstitial space fluid. Thus, depending on the site of infection, either route or combined routes could be used for therapy.

Apart from reasons mentioned above, contamination of the bronchoscope from the airway secretions, which may have higher tobramycin deposition with nebulized tobramycin compared to IV, may result in such differences. Similar high epithelial lining fluid antibiotic concentrations compared to plasma concentrations with inhaled administration could be a result of bronchial contamination as demonstrated in other studies.²⁰ The high epithelial lining fluid concentrations reported in such studies may not translate into high efficacy of inhaled antibiotics. Further studies with other antibiotics are required to confirm these findings before definite recommendations could be made regarding the validity of epithelial lining fluid sampling techniques in the pharmacokinetics evaluation of nebulized antibiotics in general.

Due to low correlation coefficients between interstitial space fluid and epithelial lining fluid concentrations ($r^2 = 0.03$ for IV and $r^2 = 0.04$ for nebulized), there is poor predictability of interstitial space fluid

concentration from epithelial lining fluid concentration and *vice versa*.

Limitations

The study was conducted only with ewes. Although sex difference is unlikely to influence the results of this study, it is possible that there might be some unforeseeable effects. The ventilator settings were not optimized according to consensus conference recommendations.^{37,38} It is possible that inspiratory flow turbulences due to the large tidal volumes led to a high extrapulmonary and bronchial deposition. This could cause the interstitial space fluid tobramycin concentrations to decrease and epithelial lining fluid tobramycin concentrations to increase because of a high contamination of the bronchoscope during epithelial lining fluid sampling. Therefore, a part of the very high epithelial tobramycin concentrations could be in part related to nonoptimized ventilator settings. The study was conducted in a large animal model, and extrapolation of these data to humans may not yield the same results. The animals were not randomized to the two routes of administration, and the study was not blinded. However, we attempted to mitigate possible bias due to this by assessor-blinding, *i.e.*, drug concentrations were measured by a person unaware of the allocation. The effect of different ventilator settings on aerosol delivery is well known, but its effect on the antibiotic pharmacokinetics is relatively unknown. It is possible that nebulization through a tracheostomy tube may result in differences in distal drug delivery compared to that with an endotracheal tube. However, recent *in vitro* studies indicate that these differences are insignificant.³⁹ The study was not powered to measure the regional lung tobramycin pharmacokinetics differences. The study was performed in healthy conditions, and pneumonia and other lung conditions could influence the pharmacokinetics parameters in an unpredictable fashion. Although the tidal volumes (10 to 12 ml/kg) were in keeping with other studies in a sheep model, these are not recommended as lung protective ventilation guidelines.⁴⁰ Optimized ventilator settings are likely to improve the interstitial space fluid concentrations as well as epithelial lining fluid concentrations. However, further *in vivo* studies are required to study the effects of ventilator settings using this model.

Although there was no visible trauma to the lung, there is a possibility of undetected lung trauma, which may impact the microdialysis results. No radiographic investigations were performed to exclude atelectasis and other lung abnormalities that may influence lung antibiotic pharmacokinetics. As the insertion of the microdialysis probe is a blind procedure, issues such as malposition or effect of respiratory movement of the lungs on the microdialysis membranes could impact the microdialysis results as well, although we believe this was unlikely in our study as our relative recovery values were similar to results reported in previously published studies. It is possible that the microdialysis technique may

underestimate the parenchymal concentrations in comparison to that obtained using the tissue homogenate method.

Further studies are required to study the effect of other parameters such as synchronized nebulization, different formulations, and ventilator settings. Patient-related factors such as effect of posture, airways disease, and mucus need consideration in these studies. Lung microdialysis could be used in evaluating the pharmacokinetics of other nebulized antibiotics. Pharmacodynamic studies and clinical studies are required to determine clinical effectiveness.

Conclusions

In a mechanically ventilated healthy large animal model, nebulized tobramycin results in higher lung interstitial space fluid concentrations and achieves high lung penetration without increasing systemic concentrations. Immediately after nebulization, very high tobramycin epithelial lining fluid concentrations were observed, suggesting heavy bronchial contamination. Further studies are necessary to inform tobramycin pharmacokinetics in the mechanically ventilated patients with lung infection.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the contributions by the staff and administrators of the Medical Engineering and Research Facility, Queensland University of Technology, Chermshire, Australia, who provided the valuable resources and facilities to successfully conduct this study.

Research Support

Dr. Dhanani would like to acknowledge funding from The Prince Charles Hospital Foundation (Chermshire, Australia; grant No. MS2011-40) and The Royal Brisbane and Women's Hospital Foundation grants (Brisbane, Australia; 2012 and 2016). Dr. Roberts wishes to recognize funding from the Australian National Health and Medical Research Council for Center of Research Excellence (grant No. APP1099452) and a Practitioner Fellowship (Australia; grant No. APP1117065). Dr. Fraser acknowledges a Queensland Health Research Fellowship (OHMR Qld Health Fellowship, Queensland, Australia; grant No. 6375141/2 JF) and funding from the Australian National Health and Medical Research Council for Center of Research Excellence (Australia; CRE ACTIONS NHMRC Application: grant No. APP1079421).

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

Correspondence

Address correspondence to Dr. Dhanani: UQ Centre for Clinical Research, Level 7, The University of Queensland, Herston, QLD, Australia 4029. jadhanani@hotmail.com.

Information on purchasing reprints may be found at www.anesthesiology.org or on the masthead page at the beginning of this issue. ANESTHESIOLOGY's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

References

- Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, François B, Niederman MS, Rello J, Torres A, Vincent JL, Wunderink RG, Go KW, Rehm C: Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2014; 42:2178–87
- Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ: Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia – Authors' reply. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:1015
- Borgatta B, Rello J: How to approach and treat VAP in ICU patients. *BMC Infect Dis* 2014; 14:211
- Hermann T: Aminoglycoside antibiotics: Old drugs and new therapeutic approaches. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64:1841–52
- Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, Pennisi MA, Bello G, Antonelli M: Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2013; 39:682–92
- Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Guillaume C, Rimmelé T, Gordien JB, Xuereb F, Saux MC, Allaouchiche B: Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1519–23
- Migiyama Y, Hirotsako S, Tokunaga K, Migiyama E, Tashiro T, Sagishima K, Kamohara H, Kinoshita Y, Kohroggi H: Aerosolized tobramycin for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 45:142–7
- Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, Bassetti M, Luyt CE, Pereira JM, Riera J, Felton T, Dhanani J, Welte T, Garcia-Alamino JM, Roberts JA, Rello J: Nebulization of anti-infective agents in invasively mechanically ventilated adults: A systematic review and meta-analysis. *ANESTHESIOLOGY* 2017; 126:890–908
- Dhanani J, Fraser JF, Chan HK, Rello J, Cohen J, Roberts JA: Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Crit Care* 2016; 20:269
- Badia JR, Soy D, Adrover M, Ferrer M, Sarasa M, Alarcón A, Codina C, Torres A: Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:508–14
- Burdette SD, Limkemann AJ, Slaughter JB, Beam WB, Markert RJ: Serum concentrations of aerosolized tobramycin in medical, surgical, and trauma patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4568
- Carcas AJ, García-Satué JL, Zapater P, Frías-Iniesta J: Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:245–50
- Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ: Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:171–5
- Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, Wallet F, Becquemin MH, Le Naour G, Marquette CH, Rouby JJ: Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2010; 36:1147–55
- Stockmann C, Roberts JK, Yellepeddi VK, Sherwin CM: Clinical pharmacokinetics of inhaled antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:473–92
- Marchand S, Gobin P, Brillault J, Baptista S, Adier C, Olivier JC, Mimoz O, Couet W: Aerosol therapy with colistin methanesulfonate: A biopharmaceutical issue illustrated in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3702–7
- Sullivan BP, El-Gendy N, Kuehl C, Berkland C: Pulmonary delivery of vancomycin dry powder aerosol to intubated rabbits. *Mol Pharm* 2015; 12:2665–74
- Dalhoff A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aerosolized antibacterial agents in chronically infected cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:753–82
- Yapa SWS, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, Clark D, Poole S, Williams E, Porter CJ, Nation RL, McIntosh MP: Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: Targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2570–9
- Landersdorfer CB, Nguyen TH, Lieu LT, Nguyen G, Bischof RJ, Meeusen EN, Li J, Nation RL, McIntosh MP: Substantial targeting advantage achieved by pulmonary administration of colistin methanesulfonate in a large-animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:e01934–16
- Phalen RF, Oldham MJ, Wolff RK: The relevance of animal models for aerosol studies. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21:113–24
- Guillamón Mde L, Clau LB: [The sheep as a large animal experimental model in respiratory diseases research]. *Arch Bronconeumol* 2010; 46:499–501
- Zeitlinger M, Müller M, Joukhar C: Lung microdialysis—A powerful tool for the determination of exogenous and endogenous compounds in the lower respiratory tract (mini-review). *AAAPS J* 2005; 7:E600–8

24. Dhanani J, Roberts JA, Chew M, Lipman J, Boots RJ, Paterson DL, Fraser JF: Antimicrobial chemotherapy and lung microdialysis: A review. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:491–500
25. Larsson CI: The use of an “internal standard” for control of the recovery in microdialysis. *Life Sci* 1991; 49:PL73–8
26. Scheller D, Kolb J: The internal reference technique in microdialysis: A practical approach to monitoring dialysis efficiency and to calculating tissue concentration from dialysate samples. *J Neurosci Methods* 1991; 40:31–8
27. Yamazaki K, Ogura S, Ishizaka A, Oh-hara T, Nishimura M: Bronchoscopic microsampling method for measuring drug concentration in epithelial lining fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1304–7
28. Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, Crystal RG: Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol* (1985) 1986; 60:532–8
29. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW: Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit* 2012; 34:467–76
30. Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D: WinBUGS – A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing* 2000; 10: 325–37
31. Varghese JM, Jarrett P, Wallis SC, Boots RJ, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA: Are interstitial fluid concentrations of meropenem equivalent to plasma concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy? *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:528–33
32. Moore RD, Lietman PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155:93–9
33. Tam VH, Ledesma KR, Vo G, Kabbara S, Lim TP, Nikolaou M: Pharmacodynamic modeling of aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Identifying dosing regimens to suppress resistance development. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3987–93
34. Benumof JL: Mechanism of decreased blood flow to atelectatic lung. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979; 46:1047–8
35. Sá RC, Zeman KL, Bennett WD, Prisk GK, Darquenne C: Regional ventilation is the main determinant of alveolar deposition of coarse particles in the supine healthy human lung during tidal breathing. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30:322–31
36. Mombelli G, Coppens L, Thys JP, Klasterky J: Anti-*Pseudomonas* activity in bronchial secretions of patients receiving amikacin or tobramycin as a continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19:72–5
37. Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Chastre J, Blot S, Luyt CE, Riera J, Vos MC, Monsel A, Dhanani J, Roberts JA: Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23:640–6
38. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q; Nebulized Antibiotics Study Group: Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: Lessons from experimental studies. *ANESTHESIOLOGY* 2012; 117:1364–80
39. Dhanani JA, Tang P, Wallis SC, Parker SL, Pandey P, Fraser JF, Cohen J, Barnett A, Roberts JR, Chan HK: Characterisation of 40 mg/ml and 100 mg/ml tobramycin formulations for aerosol therapy with adult mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther* 2018; 50:93–9
40. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A; Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–8

2.3.5 Discussion

Ce travail montre que l'utilisation de la voie nébulisée permet d'obtenir des concentrations dans l'espace interstitiel pulmonaire plus importantes en termes de Cmax et d'AUC comparativement à la voie intra-veineuse pour une même dose tout en conduisant à une exposition systémique plus limitée. De plus, il a été observé des concentrations plasmatiques minimales (mesurées à 8h post-dose) similaires voir inférieures évoquant une tolérance équivalente. Ces résultats suggèrent que cette voie d'administration serait d'intérêt en cas d'infections pulmonaires sévères à germe de sensibilité intermédiaire à la tobramycine puisque les concentrations maximales dans l'espace interstitiel sont en moyenne deux fois plus importante. Néanmoins, pour l'analyse critique du travail réalisé qui visait à estimer l'AUC de la tobramycine dans le liquide épithélial pulmonaire, il convient de se référer au commentaire de Rouby et al. (205) qui remettent judicieusement en question la détermination des concentrations en tobramycine dans les liquides de lavage broncho-alvéolaires. Ils mettent en avant une importante contamination de l'arbre bronchique après nébulisation (206). La revue systématique de Dugernier et al. menée sur différents antibiotiques (aminosides, ceftazidime, fosfomycine, colimycine, ...) (207) montre qu'une grande proportion de la dose nébulisée est retenue dans les circuits de ventilation mécanique, dans l'arbre respiratoire haut ou éliminés par expiration. Faisant l'hypothèse que les lavages broncho-alvéolaires soient contaminés par une source extérieure de tobramycine, leurs conclusions remettent en cause l'estimation de l'exposition aux taux de tobramycine dans le liquide broncho-alvéolaire.

Malgré tout, l'élaboration de ce modèle a permis d'obtenir quelques résultats d'intérêt quant à la description de la pharmacocinétique pulmonaire de la tobramycine nébulisée en cas de ventilation mécanique dans un modèle animal. La biodisponibilité de la tobramycine par voie inhalée ne peut pas être analysée en tant que tel car montre une importante disparité dans sa distribution chez nos 5 moutons, avec une valeur médiane de 4%, une moyenne de 13% avec un coefficient de variation de 123%. Après réflexion, ce paramètre aurait probablement dû être fixé dans notre modèle, cela est par exemple souligné par l'étude de Petitcollin et al. qui a rapporté une valeur de biodisponibilité moyenne de l'amikacine par cette voie de seulement 2.65% (208). A l'inverse, la constante de vitesse d'absorption semble être correctement estimé avec une variabilité relativement moindre. Avec une valeur de 15.2

$\pm 5.15 \text{ h}^{-1}$, cette valeur montre une rapidité à l'absorption par l'épithélium bronchique. Le volume de distribution du compartiment représenté par le liquide broncho-alvéolaire ne semble pas être bien estimé non plus avec un coefficient de variation de 122% et une grande disparité entre valeurs moyenne et médiane. Pour finir, un modèle à 5 compartiments n'a pas été capable d'estimer correctement les paramètres pharmacocinétiques individuels avec un grand nombre de prédictions erronées. Sous l'hypothèse que Rouby et al. aient raison, ces difficultés à construire ce modèle pharmacocinétique vont également dans le sens d'une mesure des concentrations épithéliales en tobramycine biaisées.

D'un point de vue plus pratique, ce travail a été capable de mesurer un grand nombre de points de concentration au niveau de l'interstitium pulmonaire ce qui reste difficile à mettre en place chez l'homme. Les données présentées restent assez rassurantes et montrent une relative bonne absorption de la tobramycine par le tissu pulmonaire par voie intraveineuse (ratio $AUC_{\text{interstitium}}/AUC_{\text{plasma}}$ médian = 61% ; interquartile = 34-70% et ratio $AUC_{\text{épithélium}}/AUC_{\text{plasma}}$ médian = 6% ; interquartile = 6-9%). La littérature rapporte également de faibles ratios épithélium/plasma entre 10 et 32% concernant l'amikacine chez des patients sous ventilation mécanique (209,210). Mais aucune étude n'a présenté de résultats concernant les concentrations interstitielles de tobramycine aussi bien chez l'homme que dans des modèles *in vivo* (211-213). Par voie nébulisée, l'exposition intra-tissulaire est relativement équivalente aux concentrations plasmatiques (ratio $AUC_{\text{interstitium}}/AUC_{\text{plasma}}$ médian = 103% ; interquartile = 53-117%) ce qui montre un intérêt de cette voie certain en cas d'infection pulmonaire, d'autant plus si elles sont à germes résistants. Il a été montré que certains patients atteints par une pneumonie sous ventilation mécanique en échec thérapeutique sous amikacine par voie IV avaient un ratio $C_{\text{max}}/C_{\text{MI}} \geq 10$ (médiane à 19), contre une valeur médiane de 23 dans le groupe succès (214).

Néanmoins, compte tenu des énormes sources de variabilités relatives notamment aux conditions de réalisation (80), encore beaucoup d'investigations sont à mener pour rendre cette voie d'administration sûre et efficace en cas d'utilisation de la ventilation mécanique.

2.4 Apports de la pharmacocinétique de population : focus sur la première administration d'amikacine

2.4.1 Introduction aux travaux

Il a pu être montré que l'instauration d'un traitement anti-infectieux précoce permettait de limiter la mortalité des patients hospitalisés pour syndrome septique (52). Comme abordé précédemment, les aminosides dont l'amikacine sont des antibiotiques à marge thérapeutique étroite compte tenu de leur toxicité rénale importante. Ils sont de maniement encore plus complexe quand il s'agit d'atteindre une efficacité rapide en cas de sepsis (167,169). C'est pourquoi son suivi thérapeutique, visant à individualiser sa posologie est largement recommandé en soins critiques. Néanmoins, cette étape n'est pas encore faisable lors de la détermination de la première dose d'amikacine. Le but du travail proposé est donc de proposer un degré d'individualisation posologique plus important qu'une posologie exprimée en mg/kg. Il s'agira dans un premier temps de construire un modèle pharmacocinétique de la première administration d'amikacine en soins critique puis d'effectuer des simulations pour développer un algorithme posologique maximisant l'attente de ces cibles PK/PD d'efficacité de cet antibiotique.

2.4.2 Résumé de l'article

L'amikacine est un antibiotique régulièrement utilisé en traitement probabiliste chez les patients hospitalisés en soins critiques atteints de sepsis. Sa marge thérapeutique étroite rend complexe la détermination d'une posologie individuelle qui permet de maximiser le taux d'atteinte d'une cible (TAR = Target attainment rate) d'efficacité dans ce contexte. Cette étude a pour but de développer une nouvelle approche déterminant *a priori* la posologie d'amikacine permettant d'optimiser les TARs au sein de cette population. Un modèle pharmacocinétique de population a été construit avec une cohorte d'apprentissage de patients ayant reçu une première administration d'amikacine. Elle fut ensuite utilisée pour développer une approche d'optimisation posologique initiale ciblant un ratio entre la concentration d'amikacine au pic plasmatique et CMI ($C_{max}/MIC \geq 8$ ou ratio entre l'aire sous la courbe journalière sur la CMI ($AUC_{0-24h}/MIC \geq 75$). Chez les 166 patients inclus, 53% avaient une $C_{max} \geq 64$ mg/L avec une posologie médiane de 23.4mg/kg. Un modèle à deux

compartiments décrivait le mieux les données et montraient de bonnes performances prédictives. Basé sur une cohorte de validation externe et dans l'hypothèse d'une CMI maximale de 8 mg/L, notre approche était efficace dans l'optimisation des TAR pour le ratio C_{max}/MIC , avec un taux d'atteinte des cibles de 92.9% contre 67.9% en utilisant une posologie standard de 30 mg/kg. Les doses optimales moyennes calculées étaient plus importantes (3.5 ± 0.5 grammes) que celles standard de 30 mg/kg (2.1 ± 0.3 gramme). Les doses suggérées variaient en fonction de la CMI, de l'indice PK/PD ciblé et du seuil de probabilité de TAR souhaité. Un algorithme d'optimisation posologique basé sur cette méthode est proposé pour une grande gamme de covariables. De futures études cliniques seront nécessaires pour confirmer l'efficacité et la sécurité de cette approche d'optimisation posologique.

2.4.3 Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients

Article publié dans *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Impact Factor 2018 : 4.7) sous la référence :

Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, Roger C, Lefrant J-Y, Roberts JA, Allaouchiche B, Lepape A, Friggeri A, Goutelle S. Amikacin Initial Dose in Critically Ill Patients: a Nonparametric Approach To Optimize A Priori Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainments in Individual Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Nov;63(11).

Une partie de ce travail a par ailleurs été présenté lors de 2 congrès scientifique sous les références suivantes :

- Clément Boidin, Laurent Bourguignon, Sabine Cohen, Claire Roger, Jean-Yves Lefrant, Jason A. Roberts, Bernard Allaouchiche, Alain Lepape, Arnaud Friggeri, Sylvain Goutelle. Amikacin loading dose in critically ill patients: development of a non-parametric population pharmacokinetic model. – 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 13-16 April 2019, Amsterdam, Netherlands.
- Clément Boidin, Laurent Bourguignon, Sabine Cohen, Claire Roger, Jean-Yves Lefrant, Jason A. Roberts, Bernard Allaouchiche, Alain Lepape, Arnaud Friggeri, Sylvain Goutelle. Amikacin loading dose in critically ill patients: designing optimal dosing regimens based on

stochastic control. – 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 13-16 April 2019, Amsterdam, Netherlands.

- Clément Boidin, Laurent Bourguignon, Sabine Cohen, Claire Roger, Jean-Yves Lefrant, Jason A. Roberts, Bernard Allaouchiche, Alain Lepape, Arnaud Friggeri, Sylvain Goutelle. Amikacin loading dose in critically ill patients: development of a non-parametric population pharmacokinetic model. – 23ème congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 12-14 June 2019, Lyon, France.
- Clément Boidin, Laurent Bourguignon, Sabine Cohen, Claire Roger, Jean-Yves Lefrant, Jason A. Roberts, Bernard Allaouchiche, Alain Lepape, Arnaud Friggeri, Sylvain Goutelle. Amikacin loading dose in critically ill patients: designing optimal dosing regimens based on stochastic control. – 23ème congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 12-14 June 2019, Lyon, France.



Amikacin Initial Dose in Critically Ill Patients: a Nonparametric Approach To Optimize *A Priori* Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainments in Individual Patients

Clément Boidin,^{a,b} Laurent Bourguignon,^{a,b,c} Sabine Cohen,^d Claire Roger,^{e,f} Jean-Yves Lefrant,^{e,f} Jason A. Roberts,^{g,h} Bernard Allaouchiche,^{j,k} Alain Lepape,^{i,l} Arnaud Friggeri,^{i,k,l} Sylvain Goutelle^{a,b,c}

^aHospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Lyon, France

^bUMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Villeurbanne, France

^cUniversité de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, ISPB—Faculté de Pharmacie de Lyon, Lyon, France

^dHospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie, Pierre-Bénite, France

^eCentre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Service de Réanimation, Nîmes, France

^fUniversité de Montpellier, Faculté de Médecine de Nîmes, EA 2992, Dysfonctions des Interfaces Vasculaires, Nîmes, France

^gDepartments of Intensive Care Medicine and Pharmacy, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^hCentre for Clinical Research and School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Australia

ⁱHospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Service d'Anesthésie et de Réanimation, Lyon, France

^jUniversité de Lyon, VetAgro Sup, Équipe APSCe: Agressions Pulmonaires et Circulatoires dans le Sepsis, Marcy l'Etoile, France

^kFaculté de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Oullins, France

^lUMR CNRS 5308, Inserm U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, Laboratoire des Pathogènes Émergents, Lyon, France

ABSTRACT Amikacin is commonly used for probabilistic antimicrobial therapy in critically ill patients with sepsis. Its narrow therapeutic margin makes it challenging to determine the right individual dose that ensures the highest efficacy target attainment rate (TAR) in this setting. This study aims to develop a new initial dosing approach for amikacin by optimizing the *a priori* TAR in this population. A population pharmacokinetic model was built with a learning data set from critically ill patients who received amikacin. It was then used to design an initial dosing approach maximizing *a priori* TAR for a target ratio of ≥ 8 for the peak concentration to the MIC (C_{\max}/MIC) or of ≥ 75 for the ratio of the area under the concentration-time curve from 0 to 24 h to the MIC ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$). In the 166 patients included, 53% had amikacin C_{\max} of ≥ 64 mg/liter with a median dose of 23.4 mg/kg. A two-compartment model with creatinine clearance and body surface area as covariates best described the data and showed good predictive performance. Our dosing approach was successful in optimizing TAR for C_{\max}/MIC , with a rate of 92.9% versus 67.9% using a 30-mg/kg regimen, based on an external subset of data and assuming a MIC of 8 mg/liter. Mean optimal doses were higher (3.5 ± 0.5 g) than with the 30-mg/kg regimen (2.1 ± 0.3 g). Suggested doses varied with the MIC, the target index, and desired TAR threshold. A dosing algorithm based on the method is proposed for a large range of patient covariates. Clinical studies are necessary to confirm efficacy and safety of this optimized dosing approach.

KEYWORDS amikacin, intensive care, pharmacodynamics, pharmacokinetics, sepsis

Aminoglycosides are still used as first-line agents for empirical antimicrobial therapy in critically ill patients with sepsis, most often in combination with other agents such as beta-lactams (1, 2). Optimal dosing of aminoglycosides is primarily based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles. These agents display concentration-dependent activity, and both the ratio of maximal

Citation Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, Roger C, Lefrant J-Y, Roberts JA, Allaouchiche B, Lepape A, Friggeri A, Goutelle S. 2019.

Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize *a priori* pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainments in individual patients. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00993-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00993-19>.

Copyright © 2019 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Sylvain Goutelle, sylvain.goutelle@chu-lyon.fr.

Received 16 May 2019

Returned for modification 20 June 2019

Accepted 27 August 2019

Accepted manuscript posted online 3 September 2019

Published 22 October 2019

aminoglycoside concentration in plasma to the bacterial MIC (C_{\max}/MIC) and the ratio of the area under the concentration-time curve from 0 to 24 h (daily area) to the MIC ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) have been suggested as targets. The conventional targets are C_{\max}/MIC of ≥ 8 to 10 (3) and $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ of ≥ 75 (4, 5). For amikacin, considering a MIC breakpoint of 8 mg/liter for most susceptible Gram-negative bacteria (8 mg/liter is the EUCAST epidemiological cutoff for several *Enterobacteriaceae*), a C_{\max} of ≥ 64 mg/liter and AUC_{0-24} of ≥ 600 mg/liter·h can be considered reasonable targets for empirical dosing in sepsis. Lower C_{\max} and AUC_{0-24} target values can be considered if the putative MIC is lower. The risk of nephrotoxicity should also be considered in dosing as it has been associated with high exposure. For amikacin, achieving a trough concentration of ≤ 2.5 mg/liter has been recommended to minimize toxicity (6, 7) although data supporting this specific value are limited.

Septic critically ill patients display impaired aminoglycoside PK. Patho-physiological changes associated with sepsis, including capillary leak syndrome and/or augmented renal clearance (ARC), may result in increased volume of distribution (V_d) and clearance (CL). Therapeutic interventions as use of intravenous (i.v.) fluids or organ support (e.g., renal replacement therapies [RRTs] or extracorporeal membrane oxygenation) are also known to alter PK in critically ill patients (8, 9). Moreover, the occurrence of acute kidney injury can lead to decreased amikacin CL. The PK variability of aminoglycosides is very large in critically ill patients, and this makes the selection of optimal doses difficult, especially at the time of initiation of treatment.

Despite extensive use of aminoglycosides, the initial dosing of these agents remains challenging, especially in critically ill patients. Weight-based dosing up to 20 to 25 mg/kg of amikacin has been associated with an insufficient C_{\max} target attainment rate (TAR) in critically ill patients (10–13). Use of larger doses may be necessary in this special population but raises concerns about the risk of nephrotoxicity associated with high trough concentrations.

Therapeutic drug monitoring (TDM), in combination with Bayesian forecasting, is a useful method to adjust aminoglycoside dose and more consistently achieve concentration targets. However, such approaches cannot be applied for initial dosing. There is a need for precision dosing approaches in this context.

The aim of this study was to design a model-based approach to optimize the attainment of PK/PD targets for initial dosing of amikacin in individual critically ill patients.

RESULTS

Population model building and validation. A total of 395 concentrations from 166 patients were analyzed from the two centers. Demographic, TDM, clinical, and biological characteristics of these patients are shown in Table 1. The median initial dose of amikacin was 23.4 mg/kg (range, 11 to 40 mg/kg) of total body weight (TBW). This dosage was associated with only 53% and 30% of patients achieving target C_{\max} values of ≥ 64 mg/liter and ≥ 80 mg/liter (C_{\max}/MIC values of ≥ 8 and ≥ 10 considering a MIC of 8 mg/liter), respectively. This is consistent with previous reports in critically ill patients (10–13).

A two-compartment model best fit the data in the learning set ($n = 110$ patients). As these parameters could not be well estimated, we fixed the intercompartmental clearance (Q) to 0.5 h^{-1} and set the central (V_1) and peripheral volumes of distribution (V_2) as equal ($V_1 = V_2$). Significant decreases in the objective function (OF) during forward selection of 87 and 15 (likelihood ratio test [LRT], $P < 0.01$) were observed when creatinine clearance (CL_{Cr}) estimated by the Cockcroft-Gault equation (CL_{CG}) and body surface area (BSA) were included in the model, respectively. Backward selection retained these covariates with OF increases of 102 and 15 (LRT, $P < 0.01$) when CL_{CG} and BSA, respectively, were removed from the final model. A power model best described the relationship between amikacin clearance and median-normalized CL_{CG} , while V_1 was linearly correlated with median-adjusted BSA as follows:

TABLE 1 Characteristics of patients included in the analysis ($n = 166$)

Variable ^a	Value for the variable ^b	IQR ^c	Range ^d
Patients from the Lyon site (% of total)	71.7		
Age (yr)	65	53–74	19–85
Male patients (% of total)	65		
TBW (kg)	76.5	65.2–88.5	41.5–137.5
Height (cm)	170	164–175	137–190
BSA (m ²)	1.92	1.77–2.10	1.33–2.63
BMI (kg/m ²)	25.6	22.8–29.7	16–46
SAPSII score	48	34–63	13–100
SOFA score	5	3–8	0–16
Patients with a SOFA score of ≥ 2 (% of total)	87.3		
Dose (mg)	1,985	1,500–2,000	860–3,000
Dose/TBW (mg/kg)	23.4	20.0–27.0	11.0–39.7
C_{\max} (mg/liter)	67.2	50.1–84.5	20.9–139.7
C_{\max} distribution (% of patients)			
≥ 64 mg/liter	53		
≥ 80 mg/liter	30		
C_{\min} (mg/liter)	2.7	0.4–9.5	≤ 0.3 –53.5
Serum creatinine ($\mu\text{mol/liter}$)	83	59–117	23–480
CL_{CG} (ml/min)	79.8	53.2–124.5	11.2–300.1
GFR estimated with CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	83.6	49.0–103.8	9.6–167.0
GFR estimated with MDRD (ml/min/1.73 m ²)	77.6	49.0–110.6	9.2–300.8
Alanine amino transferase (U/liter)	43	29–76	8–7,272
Aspartate amino transferase (U/liter)	31	16–64	3–3,263

^aTBW, total body weight; BSA, body surface area; BMI, body mass index; C_{\max} , amikacin concentration measured 1 h after start of infusion; C_{\min} , amikacin concentration measured before the second planned administration; SOFA, sepsis-related organ failure assessment; SAPSII, simplified acute physiology score II; CL_{CG} , creatinine clearance estimated by the original Cockcroft-Gault equation; GFR, glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^bMedian values are given unless otherwise indicated.

^cIQR, interquartile range.

^dMinimum and maximum values are given.

$$CL = CL_0 \times \left(\frac{CL_{CG}}{73.6} \right)^{0.85}$$

$$V1 = V1_0 \times \frac{BSA}{1.93}$$

where 73.6 ml/min and 1.93 m² are the median values of CL_{CG} and BSA in the population, respectively, and CL_0 and $V1_0$ are the typical values of CL and V1 (i.e., when covariate values are equal to the medians).

Table 2 describes the estimated PK parameter values. Fig. 1 shows the nonparametric distribution of the typical values of CL and V1. The final model adequately described the data, as shown by the plot of observations versus predictions in Fig. 2. Predictive performances were acceptable, with low bias and acceptable imprecision in the learning data set. Results were consistent in the validation data set ($n = 56$ patients), as shown in Table 3. Internal validation was confirmed using a visual predictive check (VPC) plot as shown Fig. 3. The proportion of observations between the 5th and the 95th simulated percentiles was 90.1%, as expected.

TABLE 2 Population pharmacokinetic parameters of the final model

Pharmacokinetic parameter	Coefficient of variation (%)			
	Mean	Median	Range ^b	
Typical clearance (CL_0 [liters/h])	2.6	53.4	2.6	0.7–9.9
Typical central volume of distribution ($V1_0$ [liters]) ^a	23.0	44.8	20.7	10.3–69.7
Intercompartment clearance (Q [liters/h])	0.5			

^aOf note, we set the peripheral volume $V2$ equal to $V1$.

^bMinimum and maximum values are given.

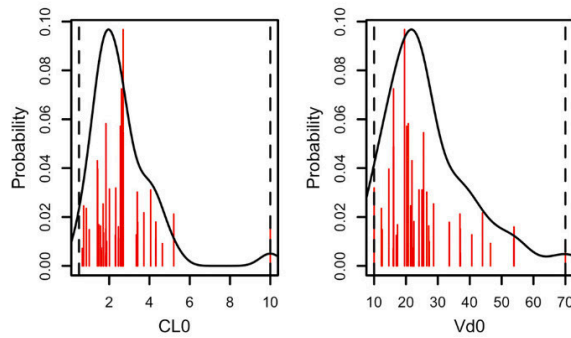


FIG 1 *A priori* amikacin clearance (left) and volume of distribution (right). CL₀, typical clearance in liters/h; Vd₀, typical volume of distribution in liters. Red lines represent the discrete nonparametric distribution of PK parameters, the black lines represent their smooth density function, and dotted vertical lines represent the parameter ranges.

Simulations and OIAD recommendations. An optimal initial amikacin dose (OIAD) based on the final PK model was calculated for various values of the two covariates (see the Materials and Methods section). OIAD was defined as the lowest dose associated with the *a priori* probability of achieving the efficacy target of $\geq 90\%$ (see Materials and Methods). OIAD recommendations are displayed in Tables S1, S2, and S3 in the supplemental material for putative MICs of 8, 4, and 2 mg/liter, respectively. Those tables also show the *a priori* probabilities to achieve the various efficacy and safety targets for a wide range of covariate values. Graphical representations of optimal doses targeting a C_{\max}/MIC of ≥ 8 as a function of BSA and CL_{CG} are displayed in Fig. 4 for MIC values of 8, 4, and 2 mg/liter. The same plot for the AUC target ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ of ≥ 75) is provided in Fig. S1. For a given MIC, as expected, the optimal dose increases with increasing renal function and BSA. For a putative MIC of 8 mg/liter, doses much larger than standard appear necessary to reach the efficacy targets with a probability of $\geq 90\%$. The dose necessary to achieve the $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ target appears to be highly dependent on renal function. In patients with augmented renal clearance (CL_{CG} of ≥ 130 ml/min), doses greater than 5 g would be required. It is also interesting that achieving both the efficacy (C_{\max}/MIC) and safety (minimum concentration [C_{\min}] of ≤ 2.5 mg/liter at 24 h) concentration targets with high probabilities is impossible with once-daily dosing, except in patients with ARC (see the supplemental tables). For a putative MIC of 4 mg/liter, achievement of efficacy targets appears possible with more

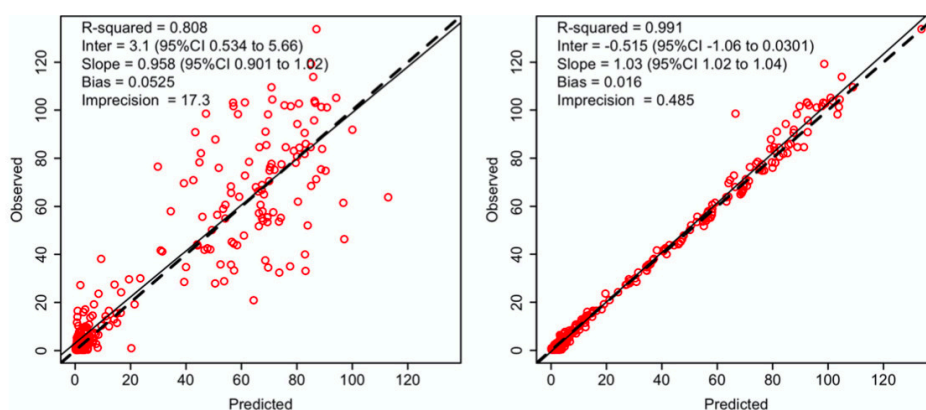


FIG 2 Predictive performance represented by population (left) and individual (right) predictions compared with observations. The dotted line represents the identity line; the solid black line represents the linear regression. CI, confidence interval.

TABLE 3 Predictive performances of the population pharmacokinetic model

Parameter	Value for the parameter by data set and prediction type			
	Learning data set (n = 110)		Validation data set (n = 56)	
	Population	Individual	Population	Individual
Mean error (mg/liter)	-1.83	-0.52	-0.03	-0.38
Median absolute % error	34.62	8.09	49.83	16.44
Root mean squared error (mg/liter)	15.67	3.49	15.95	4.88

conventional doses. A dose of less than 2.5 g is sufficient to achieve the C_{max}/MIC target even for the highest CL_{CG} and BSA values. In contrast, a dose greater than 2.5 g would be necessary to achieve the AUC_{0-24}/MIC target in patients with CL_{CG} of ≥ 130 ml/min, with optimal doses up to 4.3 g for the highest CL_{CR} and BSA values. Obviously, achievement of the C_{min} target is improved when lower doses are considered.

As a validation of the dosing approach, Table 4 shows the observed rates of target attainment for OIAD and a fixed-dose regimen of 30 mg per kg of corrected body weight (CBW; using a TBW correction for morbidly obese patients [see Materials and Methods]) based on individual PK parameters estimated in the validation set of 56 patients. Assuming a MIC of 8 mg/liter, the proportion of individuals achieving the C_{max}/MIC target with OIAD was in agreement with the *a priori* probability and greater than that with the 30 mg/kg of CBW. The observed target attainment rate was lower for the AUC_{0-24} target. Despite a higher C_{max} with OIAD, trough concentrations at 24 h were not greater than those associated with the fixed dose. Importantly, the desired probability of target attainment strongly influenced the calculated OIAD. For example, the median (range, minimum to maximum) values of OIAD for a C_{max} of ≥ 64 mg/liter in the validation set were 3.5 g (2.4 to 4.6 g), 2.7 g (1.9 to 3.7 g), and 2.5 (1.8 to 3.3 g) for acceptable probabilities set at 90%, 85%, and 80%, respectively.

DISCUSSION

Achieving the PK/PD targets of efficacy with the first dose of aminoglycoside in critically ill patients is challenging. The traditional dosing approach in this context is weight-based dosing or dosing based on alternative metrics of body size like CBW. Although simple, this approach is not precise enough as body size explains only a

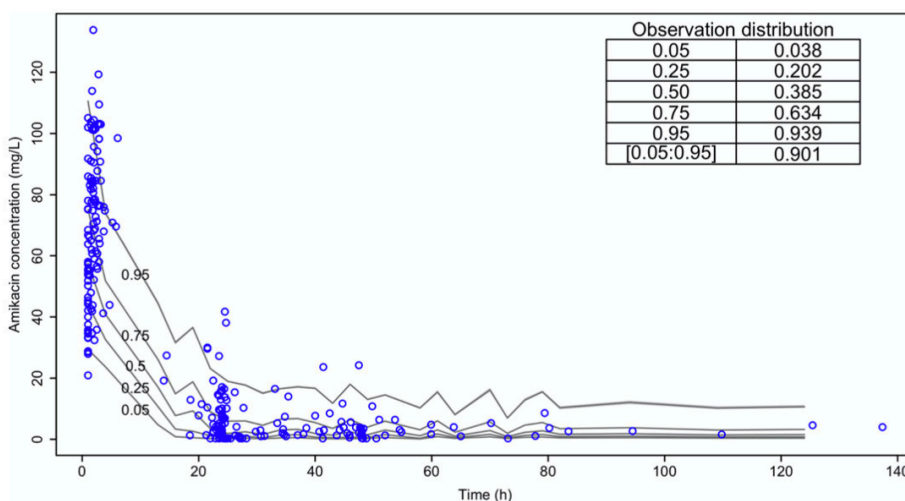


FIG 3 Visual predictive check (VPC). The inset table displays the observation proportions (left column) below or within the quantile proportions (right column).

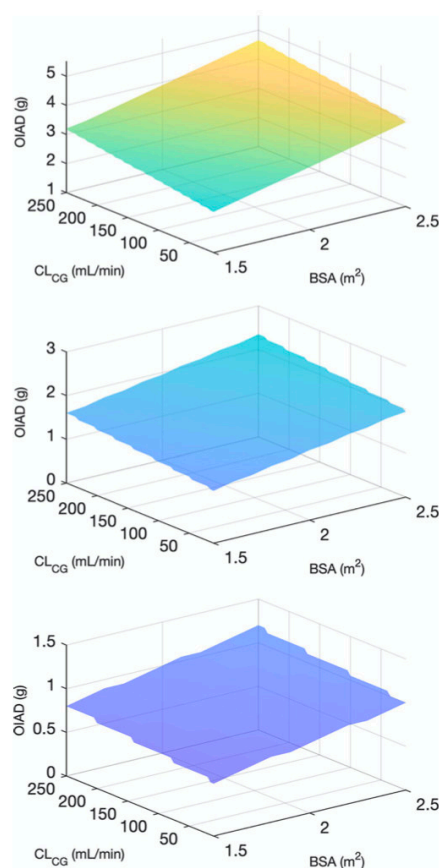


FIG 4 Optimal initial amikacin dose (OIAD) targeting a maximal concentration in plasma (C_{max})/MIC ratio of ≥ 8 as a function of body surface area (BSA) and creatinine clearance estimated by the Cockcroft-Gault formula (CL_{CG}) for MIC values of 8 mg/liter (top), 4 mg/liter (center), and 2 mg/liter (bottom). Note that the maximal dose was capped at 5 g.

limited part of aminoglycoside PK variability. Dosing based on population PK models and Monte Carlo simulations deal better with PK variability, but their precision is questionable in individual patients. Indeed, these methods are useful to define dosing regimens for populations, but they do not maximize the probability to achieve the target in each individual patient. Here, another model-based approach has been designed to optimize *a priori* amikacin PK/PD target attainment in critically ill patients. This approach is based on nonparametric population PK modeling and *a priori* control principles.

Nonparametric population analysis identified estimated creatinine clearance and

TABLE 4 Comparison of observed target attainment for the OIAD approach and a standard dose of 30 mg/CBW using the real pharmacokinetic parameters from 56 patients

Parameter ^a	Initial dose (g)		Observed target attainment rate (%)			
	Mean \pm SD	Median (range)	C_{max}	AUC	C_{min} at 24 h	C_{min} at 48 h
Optimal initial amikacin dose for C_{max}	3.5 \pm 0.5	3.5 (2.4 to 4.5)	92.9	64.3	42.9	71.4
Optimal initial amikacin dose for AUC_{0-24}	3.8 \pm 0.5 ^b	4.1 (1.5 to >5)	87.5	69.6 ^b	41.2	69.6
Standard regimen (30 mg/CBW)	2.1 \pm 0.3	2.2 (1.5 to 2.9)	67.9	32.1	50.0	75.0

^a AUC_{0-24} , daily area under the curve (target fixed to ≥ 600 mg/liter-h); C_{max} , amikacin concentration measured 1 h after start of infusion (target fixed to ≥ 64 mg/liter); C_{min} , amikacin concentration measured at 24 h or 48 h after start of infusion (target fixed to ≤ 2.5 mg/liter).

^bResults obtained with a maximal dose capped at 5 g.

BSA as covariates influencing amikacin CL and V_d , respectively. The influence of renal function on amikacin clearance was expected, and here CL_{CG} was a more influential covariate than the glomerular filtration rate (GFR) estimated by equations from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study or from the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). This result is consistent with previous studies (8). However, estimating renal function in critically ill patients is challenging, and estimation equations may not be accurate in all patients (14). It would be interesting to investigate the value of the Jelliffe equation (15) for both the estimation of renal function and drug dosing in such a context as this equation uses a pair of serum creatinine values and might better predict unstable renal function. This was not possible in the present study as we collected only a single serum creatinine value at the time of amikacin onset, and measurement of creatinine clearance based on urine collection was not performed in most patients.

The relationship between V_d and BSA provided the best fit (lowest OF) of all of the size metrics, including total body weight, ideal body weight (IBW), corrected body weight, and adjusted body weight (AdjBW), which are widely used for empirical aminoglycoside dosing. BSA has been rarely reported as a covariate influencing aminoglycoside PK although it is widely used for drug dosing in other therapeutic areas (e.g., oncology). In obese patients, use of adjusted body weight has been recommended for aminoglycoside dosing (16, 17). It is noteworthy that our study population did not include a majority of obese patients, as the interquartile range (IQR) of the body mass index (BMI) was 22.8 to 29.7 kg/m², with 30.1% and 24.7% of overweight and obese patients (BMI values of ≥ 25 and 30 kg/m²), respectively. This may explain why AdjBW was not the most influential size metric in our analysis. BSA depends on both weight and height and is less variable than weight in adult patients. As a result, its use for dosing may result in a lower risk of overexposure in overweight or obese patients (18). Also, this may be of interest in the case of large intraindividual body weight fluctuations observed in intensive care settings (19). Use of composite covariates including TBW and height to calculate the aminoglycoside dosing regimen or estimate the V_d in critically ill patients has also been suggested elsewhere (13, 20, 21).

An *a priori* control approach based on a nonparametric population PK model was then used to design optimal dosage regimens of amikacin. With this approach, one can compute the *a priori* probability to reach any PK target and determine a dosage that maximizes this probability for an individual patient (22, 23). When tested with individual PK parameters from the validation cohort, the approach was successful in maximizing the probability of reaching the C_{max}/MIC and AUC_{0-24}/MIC targets. However, for the AUC_{0-24} target of ≥ 600 mg/liter-h, the observed target attainment rate was still less than 70% when a MIC of 8 mg/liter ($AUC_{0-24}/MIC_{8 \text{ mg/liter}}$ of ≥ 75) was assumed. As shown in Table 4 and in the supplemental material, this is because a dose greater than the maximum set at 5 g would have been necessary in some patients. Indeed, we observed that patients with high CL_{CG} values would need very large amikacin doses to achieve such a high AUC_{0-24} with a high probability.

Our dosing approach performed better in the validation group than a dosage of 30 mg/kg of CBW, which led to TARs of 67.9 and 32.1% for C_{max}/MIC and AUC_{0-24}/MIC targets, respectively, for a putative MIC of 8 mg/liter. Also, our approach suggested optimal doses much larger than standard doses, especially in patients with ARC, which may raise safety concerns. Regarding safety concentration targets, OIAD values were associated with more than 40% of patients in the validation set with a C_{min} of ≤ 2.5 mg/liter at 24 h. This proportion is a little lower than that observed with 30 mg/CBW (50%). This illustrates that our dosing approach better individualizes dosing by taking into account both body size and renal function. This also shows that achieving high C_{max} and low C_{min} at 24 h is not possible in a large proportion of patients as these objectives are conflicting, as previously stated by Drusano et al. (4). Therefore, increasing the dosage interval up to 36 or 48 h should be considered in critically ill patients with normal renal function or moderate renal impairment, but this has not been evaluated clinically to our knowledge.

The target C_{\min} considered for safety (2.5 mg/liter) in our study is disputable. Indeed, the evidence is limited regarding the relationship between trough concentration and nephrotoxicity for once-daily amikacin, and the recommendations about the target value are not consistent. A target C_{\min} of ≤ 2.5 mg/liter has been recommended by French guidelines, without any supportive reference (6). Perhaps the most convincing evidence of a relationship between C_{\min} and nephrotoxicity has been presented in a study on isepamicin (7), which can be considered an equivalent of amikacin in terms of dosage and drug exposure. Data from 196 intensive care unit (ICU) patients with nosocomial pneumonia who received once-daily isepamicin with various dosages and durations of therapy were analyzed. Trough concentration after the first 24 h was found to be the strongest predictor of serum creatinine elevation. AUC was also a secondary predictor but not significant in the multivariate analysis. Based on their results, the authors suggest a target C_{\min} of < 5 mg/liter to minimize the risk of toxicity. For once-daily amikacin therapy, other TDM studies suggested this target C_{\min} of < 5 mg/liter (24). However, recent Australian guidelines from the state of Queensland suggest an amikacin C_{\min} target of less than 2 mg/liter (25), and *The Sanford Guide* (2019 edition) (26) suggests a C_{\min} target of less than 1 mg/liter (similar to that for gentamicin/tobramycin) for once-daily amikacin. Overall, 2.5 mg/liter appears to be a reasonable C_{\min} target although this is not supported by strong direct evidence.

We did not consider AUC as a predictor of nephrotoxicity. While several studies reported a relationship between aminoglycoside AUC and renal toxicity (5, 7, 27, 28), no clear AUC target has been defined for once-daily amikacin. Further research is necessary about this question.

Although safety is an important issue, we believe that early achievement of a therapeutic concentration is the primary goal of amikacin initial dosing in critically ill patients. The risk of accumulation and renal toxicity can be managed by subsequent therapeutic drug monitoring and dose adjustment, including an individualized dose interval. Our approach suggests the need for very high amikacin doses under some circumstances (high MIC, BSA, and CL_{CG} values), and those may daunt clinicians. There is little data on the use of such a large dose of amikacin. The study of Brasseur et al. investigated high amikacin doses combined with renal replacement therapy (RRT) in order to accelerate amikacin elimination for the treatment of infections caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria in ICUs (29). In 11 patients under amikacin therapy, the initial dose ranged from 25 to 37 mg/kg, and the maximal daily dose over therapy ranged from 26 to 67 mg/kg. For 5 out of 11 patients, increasing the dose up to more than 50 mg/kg was necessary to achieve the target C_{\max}/MIC ratio of 8 to 12. In the 5 patients discharged who were not already under RRT before aminoglycoside therapy, one experienced acute kidney injury during therapy but did not require renal support. Those results are consistent with our dosing suggestions.

Another important finding of our study is the discrepancy between the doses required to achieve C_{\max}/MIC and AUC_{0-24}/MIC targets. As shown Tables S1 to S3 in the supplemental material, achievement of the AUC_{0-24} target is strongly influenced by renal function. In patients with severe renal impairment (CL_{CG} of < 30 ml/min), the doses required to reach the AUC_{0-24} target are lower than those required to achieve the C_{\max} target. The doses are broadly similar in patients with CL_{CG} values of 40 to 60 ml/min. In patients with normal renal clearance and ARC, the doses required to achieve the AUC_{0-24} target are larger. So, C_{\max} and AUC_{0-24} targets of amikacin are not consistent in terms of dosage requirements. Our results show that achieving the AUC_{0-24}/MIC target for a MIC up to 8 mg/liter is almost impossible in patients with ARC unless very large amikacin doses are used, which have never been evaluated clinically. This issue is relevant in ICU patients, considering the large prevalence of ARC. Our study has included 22.3% patients with CL_{CG} values of ≥ 130 ml/min, which is consistent with previous studies in ICUs reporting ARC prevalences of 17.9% and 25% (30, 31).

The use of the AUC_{0-24}/MIC as a marker of efficacy of aminoglycosides has been suggested as an alternative to use of the C_{\max}/MIC ratio (4, 5) and is supported by a strong rationale from animal models (32) and a few clinical studies (33, 34). In a seminal

clinical study from Moore et al., only the C_{\max} /MIC was reported as a predictor of clinical response, but the AUC was not determined (35). The study from Kashuba et al. reported both the C_{\max} /MIC and AUC/MIC as predictors of aminoglycoside effect in patients with nosocomial pneumonia (3). To our knowledge, no human studies have shown that the AUC_{0-24} /MIC ratio is a better predictor of clinical response than the C_{\max} /MIC. Considering the collinearity between C_{\max} and AUC for a given dosage regimen, only a clinical dose fractionation study could identify a difference between the two indices, and this has yet to be performed. In any case, our dosing approach can accommodate both target indices, and dose suggestions are provided accordingly.

This work has several limitations, including its retrospective design and the lack of rich PK data. Our dosing suggestions are based on calculations only and have not been validated clinically. Also, they are based on various MIC breakpoints, which may be viewed as worst-case microbiological situations. The use of local microbiology data may be better suited for dosing decisions although assuming a high putative AUC remains a reasonable approach, considering the limited accuracy of MIC determinations (36). As noted above, the C_{\min} target used is based on limited evidence. This work can be considered a preliminary contribution toward optimal aminoglycoside initial dosing in critically ill patients. Clinical trials are necessary to assess the proposed dosing approach.

To conclude, we have designed a new dosing approach for initial dosing of amikacin in critically ill patients. Our approach maximizes the *a priori* probability to reach a C_{\max} /MIC or AUC_{0-24} /MIC target for any individual patient and showed promising performance when simulated in patients. The optimal dose depends on patient covariates but also on the target and putative MIC considered. Further research is necessary to confirm the clinical value of this approach.

MATERIALS AND METHODS

Patients and data. (i) Study design. Two data sets from two centers were collected. The first one was from intensive care units of Lyon-Sud hospital (Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France) and used a retrospective methodology. Adult patients who received at least one amikacin administration from June 2014 to September 2015 and underwent amikacin TDM after that first dose (with at least one peak concentration measurement), as recommended by national French guidelines (6), were included in the study. Exclusion criteria were administration of more than one previous dose of amikacin before TDM and use of renal replacement therapy. In addition, a subset from a previous prospective study conducted by Roger et al. in Nîmes University Hospital which satisfied the same inclusion/exclusion criteria was available (10). The two data sets were pooled and then randomly divided into a learning (66.7%, $n = 110$) and a validation (33.3%, $n = 56$) data set for the PK analysis.

The study was approved by the Ethics Committee of Lyon University Hospitals that waived patient consent as it was a noninterventional study based on data collected during routine patient care.

(ii) Sampling procedure and analytical method. The amikacin initial dose was administered intravenously as a 30-min infusion with an electric syringe. C_{\max} was sampled 1 h after the infusion start in accordance with French guidelines (6). C_{\min} was measured before the next planned amikacin administration, i.e., after a dosing interval of 24 h in most patients. In patients with a C_{\min} at 24 h above the target (≥ 2.5 mg/liter), the second amikacin dose was delayed, and another concentration measurement was obtained. The exact administration and sampling times were recorded in all patients. In the Lyon cohort, amikacin concentrations were determined using an immunoturbidimetry assay (Multigent amikacin; Abbott Diagnostics, IL, USA) on an Architect c8000 system. The limit of quantification of the method was 0.52 mg/liter. Maximum interday variability was 1.50% at mean concentrations of 4.62, 15.5, and 30.71 mg/liter.

(iii) Covariate collection. Descriptive and biological data were also recorded on the day of initial dosing, plus or minus 1 day. These covariates included age, sex, height, and total body weight (TBW). Clinical and biological data included a sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score (37), simplified acute physiology score II (SAPSII) (38) and serum creatinine and alanine and aspartate amino transferase (ALAT and ASAT, respectively) levels.

Several metrics of renal function and body size were also calculated and considered candidate covariates in model building: creatinine clearance estimated by the original Cockcroft-Gault equation (CL_{CG} ; in milliliters/minute) (39), glomerular filtration rate (GFR) estimated by the equation from the Modification of Diet in Renal Disease (GFR_{MDRD}) Study (in milliliters/minute/1.73 m²) (40), GFR estimated by the equation from the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ($GFR_{CKD-EPI}$; in milliliters/minute/1.73 m²) (41), body surface area (BSA; in square meters) (42), body mass index (BMI; in kilograms/square meter) (43), ideal body weight (IBW) (44), and lean body weight (LBW) (45). Corrected body weight (CBW) proposed by Traynor et al. (46) was adapted according to French recommendations (6) with a weight correction factor for overweight patients (i.e., IBW/TBW ratio of ≥ 1.25) and calculated

as $CBW = 0.43(TBW - IBW) + IBW$. Adjusted body weight (AdjBW) was calculated as proposed by Bauer et al.: $AdjBW = 0.4(TBW - IBW) + IBW$ for morbidly obese patients (IBW/TBW ratio of ≥ 1.9) (16).

Pharmacokinetic analysis. (i) Model building. Population pharmacokinetic analysis was performed using the nonparametric adaptive grid algorithm (NPAG) available in the R package Pmetrics (Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, Los Angeles, CA) (47, 48). One- and two-compartment models were tested in the learning data set. Both gamma (multiplicative) and lambda (additive) residual error models available in Pmetrics were evaluated. The best structural and error model was identified by the change in objective function (OF), calculated as $OF = -2 \log$ likelihood, by using the likelihood ratio test (LRT).

Once the structural and error models were defined, the influence of each collected covariate on central volume of distribution (V1) and clearance (CL) was examined using a forward addition- backward deletion stepwise approach. In the end, a covariate was retained in the model if it was associated with a significant increase in the OF (LRT, significance set at $P < 0.01$) after deletion. Both linear and power (including allometric scaling) functions were tested for covariate modeling.

(ii) Model diagnostics. Model predictive performance was evaluated by plots of observation (obs) versus population and individual predictions (pred), as well as by computation of mean error (ME), median absolute percent error (MdAPE), and root mean squared error (RMSE) of prediction.

Simulation-based diagnostics were also performed by computation of visual predictive checks (VPCs) based on 10,000 simulated profiles per subject. The number of observations within the simulated 5th and 95th percentile profiles was computed.

Finally, external validation in the remaining data after splitting was done, based on goodness-of-fit and predictive performance (ME, MdAPE, and RMSE).

Optimal initial amikacin dose (OIAD) algorithm. A dosing approach based on the final nonparametric model was developed to optimize the achievement of the amikacin PK/PD target with the first dose. This approach has been described in detail elsewhere (22, 23). Briefly, for any patient, the *a priori* distribution of PK parameters can be computed as a finite number of n parameter values, each set of parameters having a given *a priori* probability. These are the support points of the nonparametric distribution. The influence of individual covariates is taken into account in the *a priori* value. For a given candidate dosing regimen, each set of PK parameters results in a PK profile with the associated probability. As a consequence, it is straightforward to calculate the *a priori* probability to reach a target interval (with one or two bounds) for any PK quantity of interest (C_{max} , C_{min} , or AUC).

For a given dose (dose_{*j*}) of amikacin, the *a priori* probability that C_{max} is greater than a given target value X can be calculated as follows:

$$TAR(dose_j) = \sum_{i=0}^n \text{prob}_i(C_{max,i} \geq X)$$

where prob_i are the probabilities related to each of the n support points of the nonparametric model, and $C_{max,i}$ is the concentration calculated for one possible set of PK parameter values associated with probability prob_i .

Our goal was to achieve the target C_{max} with a high *a priori* probability. We set this probability to 90%. Mathematically, this translates as follows:

$$\text{Optimal dose}_j = \arg\{TAR_{\text{dose}_j} \geq 0.9\}$$

Of note, the method can accommodate any desired probability. The same principles were used to identify the optimal dose for achieving an AUC target. Obviously, any huge dose of amikacin may be associated with a high probability to achieve the targets. This is why we used increasing doses and selected the lowest optimal dose.

Studied dosing regimens ranged from 500 to 5,000 mg with an increment of 50 mg and were tested for different covariate values ranging from 10 to 250 ml/min for CL_{CG} and from 1.5 to 2.5 m² for BSA, according to the population characteristics, with increments of 10 ml/min and 0.1 m², respectively.

Studied efficacy targets were C_{max}/MIC of ≥ 8 and AUC_{0-24}/MIC of ≥ 75 (3, 4). We considered three putative MIC values for probabilistic therapy: 8 mg/liter (the epidemiological cutoff for susceptible *Enterobacteriaceae* from EUCAST), 4 mg/liter (the *Enterobacteriaceae* MIC breakpoint from USCAST), and a lower value of 2 mg/liter (5, 49). C_{max} was calculated as the concentration obtained 1 h after the start of the 30-min infusion (3).

In addition, attainment of a C_{min} of ≤ 2.5 mg/liter, considered at either 24 h (usual dosing interval) or 48 h (extended dosing interval) ($C_{min,24}$ or $C_{min,48}$, respectively), was computed. Achievement of C_{min} below this threshold has been suggested by French guidelines to prevent nephrotoxicity (6). Other guidelines and studies have suggested a target C_{min} ranging from 1 to 5 mg/liter for once-daily amikacin (7, 24–26). So, 2.5 mg/liter appears as a reasonable C_{min} target although the evidence supporting this specific value is limited.

The dosing approach was assessed by using PK data from the validation group of patients ($n = 56$). The individual Bayesian posterior estimates of PK parameter based on the final model were computed and considered the “true” PK parameters of the patients. Then, for each subject and the respective values of CL_{CG} and BSA, the OIAD was computed. The OIAD was then simulated in each patient using the respective true PK parameter values. Finally, we evaluated the target attainment for each subject.

In addition, using the same individual PK parameters from the validation population, we also assessed the TAR for a fixed dose of 30 mg per kg of CBW. CBW was chosen as it has been recommended for dosing in overweight patients; otherwise, for nonoverweight patients, CBW is equal to TBW (6).

Calculation of the OIAD and simulations were performed using Matlab software (version 9.3; The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental material for this article may be found at <https://doi.org/10.1128/AAC.00993-19>.

SUPPLEMENTAL FILE 1, PDF file, 0.3 MB.

REFERENCES

- Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D, Lapinsky S, Ellis P, Mirzanejad Y, Martinka G, Keenan S, Wood G, Arabi Y, Feinstein D, Kumar A, Dodek P, Kravetsky L, Doucette S, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. 2010. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine* 38:1773–1785. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd>.
- Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. 2010. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 38:1651–1664. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3b91>.
- Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. 1999. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43:623–629. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.3.623>.
- Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. 2007. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 45:753–760. <https://doi.org/10.1086/520991>.
- Bland CM, Pai MP, Lodise TP. 2018. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing. *Pharmacotherapy* 38:1229–1238. <https://doi.org/10.1002/phar.2193>.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2012. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmicin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect* 42:301–308. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.007>.
- Tod M, Minozzi C, Beaucaire G, Ponsonnet D, Coughard J, Petitjean O. 1999. Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *J Antimicrob Chemother* 44:99–108. <https://doi.org/10.1093/jac/44.1.99>.
- Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. 2017. Amikacin in critically ill patients: a review of population pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 56:127–138. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0428-x>.
- Roberts JA, Lipman J. 2006. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 45:755–773. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645080-00001>.
- Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, Barbar S, Aubert C, Lloret S, Elotmani L, Polge A, Lefrant J-Y, Roberts JA, Muller L. 2015. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 46:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.009>.
- Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, Illanes V, Llanos O, Castro J. 2011. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 38:146–151. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.03.022>.
- de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, Massias L, Papy E, Tubach F, Wolff M, Sonneviller R. 2014. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 40:998–1005. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3276-x>.
- Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, De Backer D, Wittebole X, Wallemaecq P, Vincent J-L, Jacobs F. 2010. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14:R53. <https://doi.org/10.1186/cc8945>.
- Udy AA, Morton FJA, Nguyen-Pham S, Jarrett P, Lassig-Smith M, Stuart J, Dunlop R, Starr T, Boots RJ, Lipman J. 2013. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol* 14:250. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-250>.
- Jelliffe R. 2002. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol* 22:320–324. <https://doi.org/10.1159/000065221>.
- Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. 1983. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 24:643–647. <https://doi.org/10.1007/bf00542215>.
- Velissaris D, Karamouzou V, Marangos M, Pierrakos C, Karanikolas M. 2014. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. *J Clin Med Res* 6:227–233. <https://doi.org/10.14740/jocmr1858w>.
- Pai MP. 2016. Anti-infective dosing for obese adult patients: a focus on newer drugs to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute bacterial skin and skin structure infections. *Clin Ther* 38:2032–2044. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.07.094>.
- Schneider AG, Baldwin I, Freitag E, Glassford N, Bellomo R. 2012. Estimation of fluid status changes in critically ill patients: fluid balance chart or electronic bed weight? *J Crit Care* 27:745.e7–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2011.12.017>.
- Boidin C, Jenck S, Bourguignon L, Torkmani S, Roussey-Jean A, Ledochowski S, Marry L, Ammenouche N, Dupont H, Marçon F, Allaouchiche B, Bohé J, Lepape A, Goutelle S, Friggeri A. 2018. Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients. *Fundam Clin Pharmacol* 32:669–677. <https://doi.org/10.1111/fcp.12374>.
- Debeurme G, Ducher M, Jean-Bart E, Goutelle S, Bourguignon L. 2016. Bayesian network to optimize the first dose of antibiotics: application to amikacin. *Int J Pharmacokinet* 1:35–42. <https://doi.org/10.4155/ipk.16.3>.
- D'Argenio DZ, Rodman JH. 1993. Targeting the systemic exposure of teniposide in the population and the individual using a stochastic therapeutic objective. *J Pharmacokinet Biopharm* 21:223–251. <https://doi.org/10.1007/BF01059772>.
- Philippe M, Neely M, Bertrand Y, Bleyzac N, Goutelle S. 2017. A nonparametric method to optimize initial drug dosing and attainment of a target exposure interval: concepts and application to busulfan in pediatrics. *Clin Pharmacokinet* 56:435–447. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0448-6>.
- Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, Lovering AM, Wiffen PJ. 2016. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 71:2754–2759. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw250>.
- Queensland Health. 2018. Aminoglycoside dosing in adults. www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0019/713323/aminoglycoside-guidelines.pdf.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, Black D, Freedman DO, Kim K, Schwartz BS (ed). 2019. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019, 49th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA.
- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. 1999. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549–1555. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.7.1549>.
- Boyer A, Gruson D, Bouchet S, Clouzeau B, Hoang-Nam B, Vargas F, Gilles H, Molimard M, Rogues A-M, Moore N. 2013. Aminoglycosides in septic shock. *Drug Saf* 36:217–230. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0031-0>.

29. Brasseur A, Hites M, Roisin S, Cotton F, Vincent J-L, De Backer D, Jacobs F, Taccone FS. 2016. A high-dose aminoglycoside regimen combined with renal replacement therapy for the treatment of MDR pathogens: a proof-of-concept study. *J Antimicrob Chemother* 71:1386–1394. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv491>.
30. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. 2008. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 36:674–680. <https://doi.org/10.1177/0310057X0803600507>.
31. Lautrette A, Phan T-N, Ouchchane L, Aithssain A, Tixier V, Heng A-E, Souweine B. 2012. High creatinine clearance in critically ill patients with community-acquired acute infectious meningitis. *BMC Nephrol* 13:124. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-124>.
32. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. 1988. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infectious Diseases* 158:831–847. <https://doi.org/10.1093/infdis/158.4.831>.
33. Mouton JW, Jacobs N, Tiddens H, Horrevorts AM. 2005. Pharmacodynamics of tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 52:123–127. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.011>.
34. Smith PF, Ballow CH, Booker BM, Forrest A, Schentag JJ. 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin Ther* 23:1231–1244. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80103-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80103-X).
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. 1987. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93–99. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.1.93>.
36. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. 2018. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother* 73:564–568. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx427>.
37. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>.
38. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–2963. <https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957>.
39. Cockcroft DW, Gault H. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>.
40. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. 2006. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145:247–254. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004>.
41. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
42. Boyd E. 1935. The growth of the surface area of the human body. University of Minnesota Press, Minneapolis, MN.
43. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. 1972. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 25:329–343. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90027-6).
44. Pai MP, Paloucek FP. 2000. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann Pharmacother* 34:1066–1069. <https://doi.org/10.1345/aph.19381>.
45. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. 2005. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 44:1051–1065. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004>.
46. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. 1995. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 39:545–548. <https://doi.org/10.1128/aac.39.2.545>.
47. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. 2012. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit* 34:467–476. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31825c4ba6>.
48. R Core Team. 2016. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
49. United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2019. 2019 USCAST comparative tables. <http://www.uscast.org/breakpoints.html>.

2.4.4 Discussion

La première partie de ce travail fut le développement d'un modèle pharmacocinétique de population non paramétrique chez des patients en réanimation. Il a permis l'inclusion de deux covariables d'accès relativement facile (nécessité du poids, de la taille, de l'âge et de la créatininémie). D'après la revue de la littérature de Marsot et al. (183), peu d'études ont utilisé l'approche non-paramétrique dans cette population (215-217). Il est à noter la forte hétérogénéité de la population réanimatoire. N'étant pas la justification principale de son utilisation dans ce travail qui sera abordée plus tard, l'approche non paramétrique utilisée dans ce travail semble l'approche la plus adaptée. Elle ne fait pas l'hypothèse d'une distribution normale (paramétrique) des paramètres pharmacocinétiques et semble assez robuste pour identifier des distributions de paramètres pharmacocinétique atypiques ou des profils pharmacocinétiques déviants de la tendance générale (218).

C'est, à notre connaissance, le premier travail qui s'est uniquement focalisé sur la première administration d'amikacine, à un moment critique de la prise en charge du patient où l'infection est présumée. Ce contexte temporel plus « standardisé » pourrait en partie expliquer les bonnes capacités prédictives qu'offrent notre modèle par rapport aux 3 études sus-citées (215-217) qui ont étudié des administrations d'amikacine à différents moment de la prise en charge des patients septiques, ce qui expose à l'observation d'une variabilité intra-individuelle en plus de celle inter-individuelle. Par ailleurs, ce modèle pourrait tout à fait faire l'objet d'une implémentation dans un logiciel d'adaptation posologique comme BestDose®, également développé par le LAPK mais sous réserve d'une validation de ses capacités prédictives à différents moments de la prise en charge des patients.

Ce modèle a retenu l'incorporation de deux covariables : la clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft & Gault (CL_{CG}) (219), reflet de la fonction rénale, influençant la clairance plasmatique de l'amikacine (CL) et la surface corporelle (SC) selon l'équation de Boyd (220) influençant le volume de distribution. La CL_{CG} est la covariable la plus souvent retrouvée parmi les modèles publiés, c'est la façon la plus accessible d'estimer la fonction rénale par le simple fait connaître la valeur de la créatinine plasmatique, l'âge et le sexe du patient. Bien qu'étant connu comme un estimateur imprécis du débit de filtration glomérulaire, la CL_{CG} reste souvent pertinente pour décrire la pharmacocinétique des médicaments et adapter leur posologie (221,222), y compris pour les nouveaux antibiotiques

(daptomycine, ceftolozane, avibactam...). Ceci est probablement dû à l'inclusion du poids dans l'estimation, covariable qui est également souvent un déterminant des paramètres pharmacocinétiques. Il s'agit en fait d'une covariable mixte, dépendant à la fois de la fonction rénale et de la corpulence. Dans l'étude de Debord et al. (215), la valeur de CL de l'amikacine était d'ailleurs très proche de la CL_{CG} : $CL = CL_{CG} * 0.981$ suggérant une physiologie d'élimination de l'aminoside quasiment identique à celle de la créatinine. Néanmoins, compte tenu de la potentielle instabilité des patients hospitalisés en réanimation et de l'imprécision de ces méthodes d'estimation (141), il est probable qu'une autre mesure de la fonction rénale puisse améliorer les performances prédictives du modèle comme la formule de Jelliffe & Jelliffe utilisant deux valeurs de créatininémie la rendant plus performante lorsque celle-ci varie beaucoup dans le temps (142).

Concernant la surface corporelle, c'est la première fois que cette variable est identifiée pour l'amikacine en réanimation. Elle est largement utilisée dans le calcul des posologies d'agents anticancéreux, bien que le rationnel soit discutable pour la majorité des molécules (223). L'intégration du poids total et/ou de la taille est courant dans les modèles PK des aminosides, ces variables étant facilement accessibles. Seules quelques études se sont spécifiquement intéressées au développement d'une formule permettant de calculer plus précisément une dose d'aminoside en fonction des caractéristiques de corpulence d'un patient (poids total, idéal, maigre, « corrigé », « ajusté », indice de masse corporelle...) (98,99,224). Ces travaux suggérant que la détermination de la posologie d'aminoside ne doit pas seulement tenir compte du poids total, il conviendra de valider cette hypothèse au travers d'études cliniques prospectives, contrôlée et randomisées.

Le deuxième et principal apport de ce travail a été de développer un algorithme posologique maximisant l'atteinte des cibles PK/PD à partir de ce modèle pharmacocinétique et ce, dès la première administration. Des simulations ont été menées considérant deux cibles PK/PD : $C_{max}/CMI \geq 8$ et $AUC_{0-24h}/CMI \geq 75$, trois valeurs de CMI et différentes valeurs de CL_{CG} et de SC. L'objectif thérapeutique étaient d'atteindre chaque cible PK/PD avec plus de 90% de réussite dès la première administration pour une dose donnée d'amikacine allant de 500 mg à 5 g. C'est ici que réside le principal avantage de l'approche non paramétrique par rapport à l'approche paramétrique lorsqu'il s'agit d'effectuer des simulations. La méthode utilisée d'optimisation de l'atteinte d'une cible basée sur une distribution discrète des paramètres a

été précédemment appliquée à des molécules anti cancéreuses : busulfan et téniposide (225,226) avec de bon résultats par rapport aux posologie recommandées. Cette approche se distingue des simulations de Monte Carlo qui utilisent en général une distribution continue des paramètres pharmacocinétiques. Dans le cadre de simulations de Monte Carlo, les valeurs TARs ne peuvent pas atteindre la valeur de 100% car il restera toujours une combinaison de paramètres pharmacocinétiques défavorables à l'atteinte de la cible PK/PD voulue. La discrétisation de la distribution des paramètres du modèle permet plus facilement d'identifier le jeu de paramètre qui fait défaut. La posologie peut ainsi en être optimisée pour chaque individu simulé. De plus, comme montré précédemment avec le busulfan (225), cette approche à l'avantage d'être en mesure de cibler un intervalle thérapeutique (exemple : AUC [900-1500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$]). Pour résumer, l'approche non paramétrique permet à la fois une optimisation posologique plus individuelle, d'application plus large et nécessitant un temps de calcul moindre que l'approche paramétrique dans ce cadre précis.

Quoiqu'il en soit, c'est la première fois qu'elle est appliquée aux anti-infectieux ainsi qu'à la réanimation et semble également présenter de bons résultats dans ce contexte. Dans notre cas, les posologies proposées grâce à ces simulations, comparées à une posologie usuelle de 30 mg/kg (de poids total ou de poids corrigé si patients en surpoids) ont permis d'atteindre l'objectif demandé alors que la posologie usuelle ne permettait pas d'obtenir 90% de probabilité d'atteindre la cible PK/PD (pour $C_{\text{max}}/C_{\text{MI}} \geq 8$, considérant une CMI de 8mg/L : 92.9% contre 67.9%). Outre le fait d'utiliser des doses plus importantes que la posologie à 30 mg/kg (3.5 ± 0.5 g contre 2.1 ± 0.3 g), l'atteinte des cibles de toxicité restait raisonnable (42.9% contre 50% pour C_{min} à 24h $\leq 2.5\text{mg/L}$), voir le tableau 4 de l'article. Un travail similaire a récemment été réalisé par nos confrères Nantais utilisant cette fois-ci des simulations de Monte Carlo classiques. Ils ont retrouvé des résultats tout à fait similaires aux nôtres : pour obtenir un ratio $C_{\text{max}}/C_{\text{MI}} \geq 8$, des doses d'amikacine allant de 30mg/kg à 58mg/kg (de poids total) étaient nécessaires ce qui confirme la nécessité de dose plus élevée en moyenne, toujours variable d'un individu à l'autre (227).

Cependant, il reste difficile de concilier sécurité et efficacité pour des valeurs de CMI hautes. En cas d'antibiothérapie empirique, l'EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing) recommande de se baser sur l'épidémiologie en utilisant généralement la valeur de CMI représenté par le quantile à 90% de la distribution en CMI d'une souche

bactérienne (170). Pour l'amikacine, cette valeur est généralement égale à 8 mg/L ce qui nous amène à cibler une $C_{max} \geq 64$ mg/L pour cibler près de 90% des bactéries. Il serait peut-être raisonnable d'utiliser une CMI cible plus faible (CMI = 4 mg/L par exemple) afin de limiter l'exposition des patients à des concentrations plasmatiques toxique. Comme abordé précédemment, les aminosides sont utilisés pour leurs effets synergiques en combinaison avec d'autres anti-infectieux. Sachant que la détermination des CMI pour les aminosides s'est fait en monothérapie (228), tout porte à croire que leur effet soit plus important en combinaison et qu'il ne soit plus nécessaire de cibler une CMI aussi haute. Cet axe de recherche d'intérêt pourra être investigué par des modèles PK/PD associé à des simulations. Quoiqu'il en soit, sous réserve de validation en pratique réelle, cet algorithme semble capable de proposer une dose efficace dès la première administration d'amikacine sous les standards actuels. Les administrations suivantes pourront tout à fait être individualisées davantage après suivi thérapeutique pharmacologique, seule méthode permettant d'adapter la posologie sur la base de la réponse individuelle mesurée en temps réel.

Autre résultat nécessitant une discussion approfondie : les doses nécessaires pour maximiser l'atteinte de C_{max}/CMI et AUC_{0-24h}/CMI sont discordantes. L'atteinte de la première cible est sous la principale dépendance du Vd, et donc de la surface corporelle alors que la cible utilisant l'AUC est fortement influencée par la valeur de la clairance de l'amikacine, donc de CL_{CG} (cf figure 4 de l'article et figure 21 en annexe). Comme discuté dans l'article, l'atteinte d'une C_{max} efficace est le critère PK/PD le plus souvent recommandé et ciblé en pratique sur la base notamment de l'étude de Moore et al. (174), mais compte tenu de la pharmacologie des aminosides, une cible utilisant l'AUC semblerait peut-être plus appropriée. En effet, la composante lente de la bactéricidie, l'effet post-antibiotique, les études menées chez l'animal objectivant une meilleure liaison entre décroissance bactérienne et AUC/CMI (229), et une efficacité clinique similaire entre une administration journalière et une administration pluriquotidienne (230) sont des argument en faveur de l'indice AUC/CMI . Les potentielles applications pratiques de l'AUC sont discutées dans la récente revue de Bland et al. (231). Malgré tout, aucune étude à notre connaissance n'a pu montrer la supériorité de l'une ou l'autre de ces cibles sur la balance bénéfice/risque du traitement en pratique clinique. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées concernant sur la cible la plus appropriée, avec différentes applications :

- C_{max}/CMI est strictement supérieure à AUC_{0-24h}/CMI : C_{max}/CMI devrait être utilisé en pratique clinique.
- C_{max}/CMI est équivalente à AUC_{0-24h}/CMI : La cible choisie devra posséder un meilleur profil de tolérance. Ou à défaut, la cible choisie permettra d'administrer une dose plus faible (maximisant a priori la tolérance).
- C_{max}/CMI est strictement inférieure à AUC_{0-24h}/CMI : AUC_{0-24h}/CMI devrait être utilisé en pratique clinique.

C_{max}/CMI est supérieure, équivalente ou inférieure à AUC_{0-24h}/CMI chez une catégorie de patients donnée (ex : patients avec hyperclairance rénale, patients avec insuffisance rénale, patients obèses, patients avec une infection urinaire, etc...). Dans ce cas la cible devrait être choisie également en fonction de l'appartenance ou non d'un patient donné à une ou plusieurs catégories. Le profil de tolérance devra également être pris en compte dans ce choix.

De la même manière, les cibles PK/Toxicité nécessiteraient une nouvelle évaluation. Jusqu'à présent, la majorité des recommandations s'appuient sur des concentrations résiduelles : concentrations avant une nouvelle administration inférieures à un seuil de toxicité défini (dans notre cas : 2.5mg/L d'après les recommandations Françaises (63)). Basé sur cette approche et nos résultats, un nombre non négligeable de patients vont devoir recevoir des doses d'aminosides espacées de plus de 24h. Quoique logique, à notre connaissance, aucune étude n'a prouvé la meilleure sécurité de l'espacement des doses > 24h, encore moins dans le contexte réanimatoire. Encore une fois, l'AUC a pu être décrite comme permettant de prédire la toxicité rénale des aminosides (186,187), mais les données restent de faible qualité et ce critère doit encore faire ces preuves en montrant sa supériorité vis-à-vis de la concentration résiduelle ainsi que son application à l'amikacine et en soins critiques (sensibilité accrue à l'insuffisance rénale chez ces patients).

2.5 Apports de la pharmacocinétique de population : focus sur le céfépime en hémodiltration continue :

2.5.1 Introduction aux travaux

Le céfépime fait partie de la classe des bêta-lactamines et de la famille des céphalosporines. Il est principalement utilisé pour traiter les infections à bacilles Gram négatifs de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines usuelles. Avec son proche parent, le ceftazidime, ils sont appelés céphalosporines anti-*Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotique temps-dépendant, sa cible PK/PD est l'obtention de concentrations plasmatiques au-dessus de la CMI du germe considéré. Néanmoins les céphalosporines sont connues pour provoquer des crises convulsives voir des encéphalopathies par blocage des récepteurs au GABA (Acide gamma amino butyrique) (232), le céfépime faisant partie des représentants sur le marché les plus toxiques (161,233).

Comme la majorité des bêta-lactamines, c'est un antibiotique principalement éliminé par voie rénale. Des études ont montré une proportion de patients plus importante présentant des effets neurotoxiques en cas d'insuffisance rénale terminale ou chez les patients hémodialysés chroniques (234,235). Une revue de la littérature a notamment été menée par Payne et al (66). Ils ont montré qu'une fonction rénale altérée ainsi qu'une hospitalisation en réanimation étaient des facteurs de risque de neurotoxicité. Ajouté à cela, ils ont proposé une concentration résiduelle seuil de 35mg/L comme associée à un risque accru de neurotoxicité. D'après leur analyse, 76% des patients présentant une toxicité avaient des concentrations au-dessus de cette valeur. Combinant insuffisance rénale, épuration extra-rénale et hospitalisation en réanimation, la variabilité pharmacocinétique du céfépime attendue est considérable avec un haut risque de toxicité comme d'inefficacité.

Les travaux présentés proviennent d'une collaboration internationale avec des données provenant de la région de Boston, MA, États unis. Dr Hsin Liu, pharmacienne clinicienne avait contacté Pr Jason Roberts pour entreprendre l'analyse pharmacocinétique de données issues de 27 patients traités par céfépime sous hémodiltration continue. A l'heure actuelle, ce travail n'a pas encore pu être soumis pour publication dans un journal scientifique. Néanmoins, le travail a pu aboutir à deux posters dont les données sont présentées dans cette thèse.

2.5.2 *Résumé : Cefepime population pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration*

Travail présenté sous la forme d'un poster sous la référence suivante :

Clément Boidin, Hsin Lin, Danielle Evans, Natasha Lopez, Daniel Healy, Elena Serpico, Sylvain Goutelle, Jason Roberts. Cefepime population pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. – 16th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, 16-19th September 2018, Brisbane, Australia.

Introduction : La pharmacocinétique du céfépime en cas d'utilisation d'hémofiltration continue véno-veineuse (CVVH pour continuous veno-venous hemofiltration) est sujette à une importante variabilité induisant un risque d'inefficacité ou d'exposition neurotoxiques.

Buts : Décrire la pharmacocinétique de population du céfépime chez des patients en soins critiques atteints de sepsis sous CVVH.

Méthodes : Trois échantillons plasmatiques ont été collectés à l'état d'équilibre (à ≥ 2 jours de traitement) à 1, 6 et 12h après le début de la perfusion. Un modèle pharmacocinétique de population a été construit en utilisant Pmetrics. Les performances prédictives ont été évaluées par calcul du biais, de l'imprécision et de graphiques observés-prédits. Une validation interne du modèle a été effectuée en utilisant l'approche par VPC (Visual predictive check).

Résultats : 27 patients septiques ont été inclus. Un modèle à deux compartiments dont la volume de distribution était liée à l'indice de masse corporelle décrivait le mieux les données. L'utilisation d'une relation allométrique améliorait davantage les capacités prédictives. Les valeurs moyennes (coefficient de variation) estimées pour la clairance et le volume de distribution étaient de 2.84 L/h (29.57%) et 24.67 L (46.78%) respectivement. Les figures représentent les graphiques des concentrations observées versus prédites et le VPC et montrent de bonnes capacités prédictives et une bonne adéquation des simulations produites par ce modèle par rapportes aux concentrations observées.

Discussion : A notre connaissance, il s'agit de l'étude la plus large sur la pharmacocinétique du céfépime en cas de CVVH. La clairance totale moyenne estimée était plus faible que précédemment décrit (environ 4L/h). Le débit de CVVH, qui peut être associé à la clairance n'a

pas permis d'améliorer le modèle. Ce modèle peut être en mesure de produire des simulations de Monte-Carlo et de développer des posologies de céfépime sous CVVH optimisées.

2.5.3 Résumé: Optimize cefepime dosing in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration

Travail présenté sous la forme d'un poster sous la référence suivante :

Hsin Lin, Clément Boidin, Danielle Evans, Natasha Lopez, Daniel Healy, Elena Serpico, Sylvain Goutelle, Jason Roberts. Optimize cefepime dosing in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. – 48th Critical Care Congress of the Society of Critical Care Medicine, 17-20th February 2019, San Diego, CA, United States.

Introduction : La pharmacocinétique du céfépime en cas d'utilisation d'hémofiltration continue véno-veineuse (CVVH pour continuous veno-venous hemofiltration) est sujette à une importante variabilité induisant un risque d'inefficacité ou d'exposition neurotoxiques. Notre objectif est de proposer des posologies optimisées de céfépime atteignant à la fois les cibles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et toxicodynamiques.


Méthodes : Les patients recevant à la fois CVVH et céfépime ont été inclus prospectivement. Trois échantillons plasmatiques ont été collectés à l'état d'équilibre (à ≥ 2 jours de traitement) à 1, 6 et 12h après le début de la perfusion. Un modèle pharmacocinétique de population a été construit à l'aide du package R Pmetrics et des simulations de Monte-Carlo ont été effectuées pour différents schéma d'administration. Les paramètres analysés étaient les concentrations excédant la concentration minimale inhibitrice de *P.aeruginosa* (%fT>CMI) et une concentration minimale > 35 mg/L qui a été liée à la neurotoxicité.

Résultats : 27 patients septiques ont été inclus. La valeur médiane du flux de CVVH était de 1.6 L/h et la clairance médiane du céfépime était de 2.84 L/h. Un modèle à deux compartiments dont le volume de distribution était lié à l'indice de masse corporel décrivait le mieux les données. Concernant les simulations, la posologie la plus appropriée était une perfusion continue de 2g/24h ayant une probabilité de 90% d'atteindre 100%fT>CMI à l'état d'équilibre avec un risque de concentrations potentiellement toxiques < 10%. Pour une même fréquence d'administration, des perfusions de 4h et de 30min ne pouvaient faire mieux que la perfusion continue avec une probabilité de 100%fT>CMI inférieure à 85% pour la posologie

à 3g par jour. Les doses simulées, plus élevées et administrées plusieurs fois par jour pouvaient atteindre 90% d'atteinte de la cible $100\%fT > CMI$ mais donnaient un risque de neurotoxicité inacceptable $> 10\%$. Une dose de charge de 1.5g semble être la plus appropriée par rapport aux cibles pharmacologiques.

Discussion : A l'inverse des précédentes études recommandant une administration 2 à 3 fois par jour en cas de CVVH, ces résultats suggèrent l'utilisation de la perfusion continue en cas de sepsis sous CVVH associé à une dose de charge. La perfusion continue de 2g/24h permet de couvrir des souches de *P.aeruginosa* possédant une CMI plus importante que la valeur seuil de résistance (CMI = 16 mg/L) avec un risque de toxicité limitée. En cas d'antécédents connus d'épilepsie, des posologies de 1g/24h ou 1.5g/24h pourront être utilisées avec une faible probabilité de concentrations toxiques (respectivement de 0 et 1%) avec une probabilité d'efficacité acceptable (respectivement 78 et 85% d'atteinte de $100\%fT > CMI$). Grâce à notre importante cohorte et la définition d'un seuil de toxicité, ce travail permet la formulation de recommandations posologiques généralisables et prudentes de cet antibiotique dans cette population.



2.5.4 Poster présenté au 16th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, 16-19th September 2018, Brisbane, Australia.




2018
IATDMCT
Congress
Top science down under
16-19 September 2018 Brisbane, Australia


406T

Cefepime population pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration








MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL




Cooper
University Hospital




University of
CINCINNATI



Hospices Civils de Lyon



LBBE



CRE REDUCE
CENTRE FOR RESEARCH EXCELLENCE
Reducing Antimicrobial Use To Reduce Resistance

Clément Boidin^{1,2,3}, Hsin Lin⁴, Danielle Evans⁵, Natasha Lopez⁶, Daniel Healy⁷, Elena Serpico⁶, Sylvain Goutelle^{2,3}, Jason Roberts^{1,8}
 1 UQ Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Australia; 2 Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Lyon, France; 3 Hôpital Pierre Garraud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; 4 Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan; 5 Copper University Hospital, Camden, NJ, USA; 6 Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA 7 University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; 8 Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

Introduction

Cefepime is a cephalosporin antibiotic mainly used to treat infections caused by less susceptible Gram negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*.

In septic critically ill patients, cefepime pharmacokinetics can be extremely variable especially during use of support therapies like continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). Interventions like CVVH cause standard dosing regimens to be frequently suboptimal.

Objective

To describe the pharmacokinetics of cefepime in patients receiving CVVH and compare the results with previous pharmacokinetic data in critically ill patients receiving renal replacement therapy.

Methods

Study design

Patients who received CVVH and cefepime were included prospectively. Sampling performed after ≥ 2 days of cefepime therapy with at least 3 samples collected within a 24h period. Drug concentrations were measured using a validated chromatographic method.

Population pharmacokinetic (Pop PK) modelling

A population model was built using the NPAG algorithm (Non-parametric adaptive grid) using Pmetrics R package (1). One and two compartment models were tested. All potential covariates were screened. Discrimination of the most appropriate model was based on a significant improvement in the -2log(likelihood) (-2LL) and/or improvement of predictive performance.

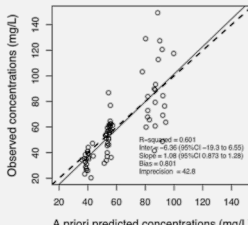
Model diagnostics

Predictive performances were assessed as previously described (1) and using a Visual Predictive Check (2).

Results continued

Figure 1 : Observed vs Predicted plots

Observed vs A priori Predicted plot



Observed vs A posteriori Predicted plot

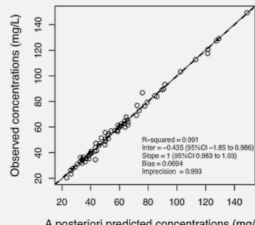


Figure 2 : Visual Predictive Check show 93.2% of the observations between VPC's 5th and 95th percentiles.

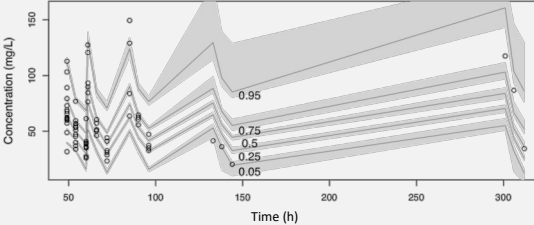


Table III displays previous results in CRRTs (continuous renal replacement therapies) relative to present study.

Table III	CRRT modality	Vd (CV%)	CL (CV%)	PK analysis
This study	CVVH n = 27	39.6 L (63.3)*	2.84 L/h (29.6)	Pop PK 2c
(3)	CRRT n = 13	40.8 L (21.2)	4.5 L/h (37.7)	Pop PK 1c
(4)	CVVHDF n = 6	49.68 L (5.8)	1.42 L/h (41.5)	Pop PK 1c
(5)	CRRT n = 4	42.75 L (50)	6.69 L/h (38.6)	NCA
(6)	CVVH n = 5	41.91 L (30.4)	2.16 L/h (6.7)	NCA
(6)	CVVHDF n = 5	37.26 L (35.5)	2.82 L/h (0.2)	NCA

Legend : CRRT : Continuous Renal Replacement Therapy; CVVHDF : Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration; 1c : 1 compartment, 2c : 2 compartments, NCA : Non compartmental analysis
 *Note that the Vd0 was estimated only for the 1st compartment. If we perform a similar model estimating the peripheral Vd, the total Vd is similar to literature with 39.6L.

Results

Twenty seven patients were included in the study of which 59% were males. Quantitative data are displayed in [Table I](#). During the sampling, all patients underwent mechanical ventilation and 96% received vasopressor drugs. ICU mortality was 59%.

Table I	Mean	SD	CV%	Median	Min	Max
Age (years)	62.6	11.45	18	65	32	88
Weight (kg)	90.1	22.47	25	86	54	145
Height (cm)	169.2	10.97	6	165	150	188
Body Mass Index (kg/m ²)	31.4	6.89	22	30	20	46.5
CVVH flow rate (L/h)	1.84	0.43	24	1.6	1.6	3.2
Urinary Output (mL/24h)	20.4	51.48	253	0	0	211
APACHEII	30	3.13	12	28	19	32
SOFA	13.4	1.65	12	13	10	17

A two compartment model best described the data. The estimated PK parameters are displayed in [Table II](#). **The only covariate that improved the model was the patient's body mass index (BMI)** which improved the -2LL when associated with the central compartment volume of distribution (Vd) (Δ -2LL = -11.63; p < 0.001). The addition of an allometric exponent further improved the predictive performances as follows:

$$Vd = Vd0 \times \left(\frac{BMI}{30}\right)^{0.7}$$

Table II	Mean	SD	CV%	Median	Shrink%
CL (L/h)	2.84	0.84	29.57	2.83	8.21
Vd0 (L)	24.67	11.54	46.78	22.13	5.63
KCP (h ⁻¹)	1.99	2.08	104.41	0.82	3.84
KPC (h ⁻¹)	1.49	1.21	81.56	0.66	4.67

Legend : Shrink%, Shrinkage coefficient; CL, clearance; Vd0, volume of distribution of the central compartment; KCP, transfer constant from central to peripheral compartment; KPC, transfer constant from peripheral to central compartment

Conclusions

To the best of our knowledge, this study is the largest to study cefepime PK in CVVH. A two compartment model can adequately describe cefepime PK within this population.

CVVH flow rate has previously been associated with clearance. The lack of association could be due to the low variation in this covariate observed in this analysis. With this data, the model was improved using BMI on Vd.

Future directions will include Monte-Carlo simulations and the development of optimized dosing regimens for cefepime during CVVH. An external validation will also help to generalize the use of this model in practice.

References

- Neely MN et al. Ther Drug Monit. 2012 Aug;34(4):467-76.
- Comets E et al. Comput Methods Programs Biomed. 2008 May;90(2):154-66.
- Carlier M et al. Int J Antimicrob Agents. 2015 Feb 1;46(4):413-9.
- Allaouchiche B et al. Antimicrob Agents Chemother. 1997 Nov;41(11):2424-7.
- Isla A et al. Clin Ther. 2005 May;27(5):599-608.
- Malone RS et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Nov;45(11):3148-55.

2.5.5 Simulations

Des simulations de Monte-Carlo ont été effectuées pour différentes posologies et modalités d'administration (n = 1 000) grâce à Pmetrics pour déterminer la probabilité d'atteinte de la cible PK/PD (probability of target attainment, PTA). Ces cibles PK/PD étaient 60 ou 100% $fT_{>MIC}$ (pourcentage du temps où la concentration libre en céfépime est au-dessus de la CMI). Différentes valeurs de CMI ont été utilisées dans cette analyse (0.5 à 64 mg/L, par niveau de dilution). Afin de couvrir l'ensemble de la distribution de la CMI des souches de *P.aeruginosa*, nous avons utilisé la probabilité cumulée d'atteindre la cible au sein de cette distribution (cumulative fraction of response, CFR) en utilisant la formule suivante :

$$CFR = \sum_i^n (PTA_i \times F_i) \quad \text{Équation 14}$$

Avec n le nombre de valeurs de CMI i testées, F_i étant la proportion de souches étudiées possédant la CMI i au sein de l'échantillon étudié. Dans notre cas, la distribution des CMI de *P.aeruginosa* utilisée provenait de l'EUCAST (www.eucast.org; consulté le 29 Mai 2018).

Le critère jugeant de concentrations supra-thérapeutique à risque de neurotoxicité était une concentration minimale avant une nouvelle administration (Cmin) supérieure à 35 mg/L (234). PTA et CFR furent calculés entre 48h et 72h après initiation du traitement.

Les doses simulées étaient de 0.5, 1, 2 et 3 grammes de céfépime administrées toutes les 8, 12 ou 24h considérant deux modalités de perfusion : bolus de 30 min et perfusion étendue sur 4h. Des schémas d'administration continue sur 24h ont été également effectués pour des doses de 0.5, 1, 2, 2.5 et 3 grammes avec évaluation de la meilleure dose de charge associée. Les CFR étudiés pour la détermination de la dose de charge ont été calculés entre 0h et 24h après initiation du traitement.

Tableau 5 : Probability of target attainment of various once-daily dosing regimens for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m² for *P.aeruginosa* MIC cumulative distribution (CFR)

	Continuous infusion dosing regimen (24h)				Extended infusion dosing regimen (4h)			Bolus infusion dosing regimen (0.5h)		
	1g/24h	1.5g/24h	2g/24h	3g/24h	1g/24h	2g/24h	3g/24h	1g/24h	2g/24h	3g/24h
100%<i>f</i>T > MIC	77.8% [78.7 ; 76.8]	84.7% [86.3-83.4]	89.8% [90.5-89.0]	95.5% [96.6-94.4]	59.8% [55.2-61.7]	75.6% [71.4-77.4]	83.2% [79.2-85.0]	57.5% [51.8-59.8]	73.6% [68.3-75.7]	81.1% [76.8-83.4]
60%<i>f</i>T > MIC	78.5% [79.2-77.7]	85.8% [86.9-84.6]	90.4% [90.9-89.7]	96.3% [97.1-94.4]	74.7% [73.3-75.2]	87.5% [86.4-87.9]	93.5% [92.6-93.5]	73.1% [70.9-73.9]	86.2% [84.4-86.8]	92.4% [90.9-92.8]
Toxicity C_{min} > 35 mg/L*	0.0% [0-0]	1% [0.6-1.8]	7.2% [4.5-9.5]	45.3% [35.5-57.0]	0.0% [0-0]	0.7% [0.4-0.8]	6.2% [5.0-7.1]	0.0% [0-0]	0.3% [0.2-0.7]	4.8% [3.5-5.8]

Legend : Results are displayed for a BMI of 30 kg.m² with results for 20 and 40 kg.m²

included in square brackets within cell

* results in brackets displayed for 40 and 20 kg.m²

Tableau 6: Probability of target attainment of various twice-daily dosing regimens for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m² for a *P.aeruginosa* MIC cumulative distribution (CFR)

	Extended infusion dosing regimen (4h)				Bolus infusion dosing regimen (0.5h)			
	0.5g/12h	1g/12h	2g/12h	3g/12h	0.5g/12h	1g/12h	2g/12h	3g/12h
100%<i>f</i>T > MIC	53.7% [47.9-57.0]	70.3% [64.4-73.3]	83.6% [78.2-86.3]	89.8% [84.8-92.1]	51.1% [45.2-54.9]	67.8% [61.5-71.3]	81.4% [75.6-84.6]	88.2% [82.4-91.0]
60%<i>f</i>T > MIC	67.8% [65.1-68.9]	82.2% [80.0-83.0]	93.3% [91.5-94.0]	97.3% [96.2-97.9]	64.9% [62.0-66.4]	79.9% [77.3-81.0]	91.5% [89.4-92.4]	96.5% [94.4-97.1]
Toxicity C_{min} > 35 mg/L*	0.0% [0-0]	0.3% [0.3-0.9]	14.9% [13.1-14.9]	43.9% [33.8-49.8]	0.0% [0-0]	0.3% [0.2-0.3]	12.6% [10.6-12.8]	37.9% [29.9-43.0]

Legend : Results are displayed for a BMI of 30 kg.m² with results for 20 and 40 kg.m²

included in square brackets within cell

* results in brackets displayed for 40 and 20 kg.m²

Tableau 7: Probability of target attainment of various three-daily dosing regimens for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m² for a *P.aeruginosa* MIC cumulative distribution (CFR)

	Extended infusion dosing regimen (4h)				Bolus infusion dosing regimen (0.5h)			
	0.5g/8h	1g/8h	2g/8h	3g/8h	0.5g/8h	1g/8h	2g/8h	3g/8h
100%<i>f</i>_T > MIC	62.5% [55.9-65.9]	77.3% [71.3-80.2]	88.8% [83.8-91.3]	93.3% [89.1-95.5]	59.5% [53.2-63.8]	74.8% [68.7-78.6]	86.8% [81.6-90.0]	92.1% [87.2-94.4]
60%<i>f</i>_T > MIC	75.1% [72.2-75.9]	87.7% [85.3-88.3]	96.8% [94.8-97.5]	98.5% [97.6-99.0]	72.7% [69.5-74.3]	85.8% [83.0-87.1]	95.5% [93.1-96.7]	97.8% [96.4-98.5]
Toxicity C_{min} > 35 mg/L*	0.2% [0.1-0.4]	4.3% [2.5-4.3]	36.3% [28.7-40.9]	63.8% [52.0-72.8]	0.1% [0.1-0.4]	3.4% [2.8-3.4]	32.0% [25.6-35.8]	59.5% [47.6-67.5]

Legend : Results are displayed for a BMI of 30 kg.m² with results for 20 and 40 kg.m² included in square brackets within cell

* results in brackets displayed for 40 and 20 kg.m²

Tableau 8: Probabilities of target attainment and toxic concentration risk of different loading doses according to the most appropriate continuous dosing regimen for a BMI of 20, 30 and 40 kg.m² for a *P.aeruginosa* MIC cumulative distribution (CFR)

Loading dose	1g/24h		1.5g/24h		2g/24h	
	100% <i>f</i> _T > MIC	Toxicity C _{min} > 35 mg/L*	100% <i>f</i> _T > MIC	Toxicity C _{min} > 35 mg/L*	100% <i>f</i> _T > MIC	Toxicity C _{min} > 35 mg/L*
0.5g	68.1% [72.9-64.3]	0% [0-0]	70.2% [75.3-66.1]	0% [0-0.3]	71.6% [76.8-67.4]	0.1% [0-0.5]
1g	77.7% [79.6-75.7]	0% [0-0.1]	80.9% [84.0-77.9]	0.5% [0.3-1.1]	82.5% [86.1-79.6]	1.6% [0.7-2.6]
1.5g	81.2% [83.0-79.8]	0.2% [0-0.8]	85.7% [87.7-83.6]	1.9% [1.3-3.9]	87.4% [89.6-85.0]	4.1% [2.6-7.6]
2g	84.7% [85.1-83.4]	1.4% [0.5-2.3]	88.2% [89.2-86.9]	4.6% [3.2-7.2]	89.8% [91.3-88.3]	9.2% [6.0-14.2]

Legend : Results are displayed for a BMI of 30 kg.m² with results for 20 and 40 kg.m²

included in square brackets within cell

* results in brackets displayed for 40 and 20 kg.m²

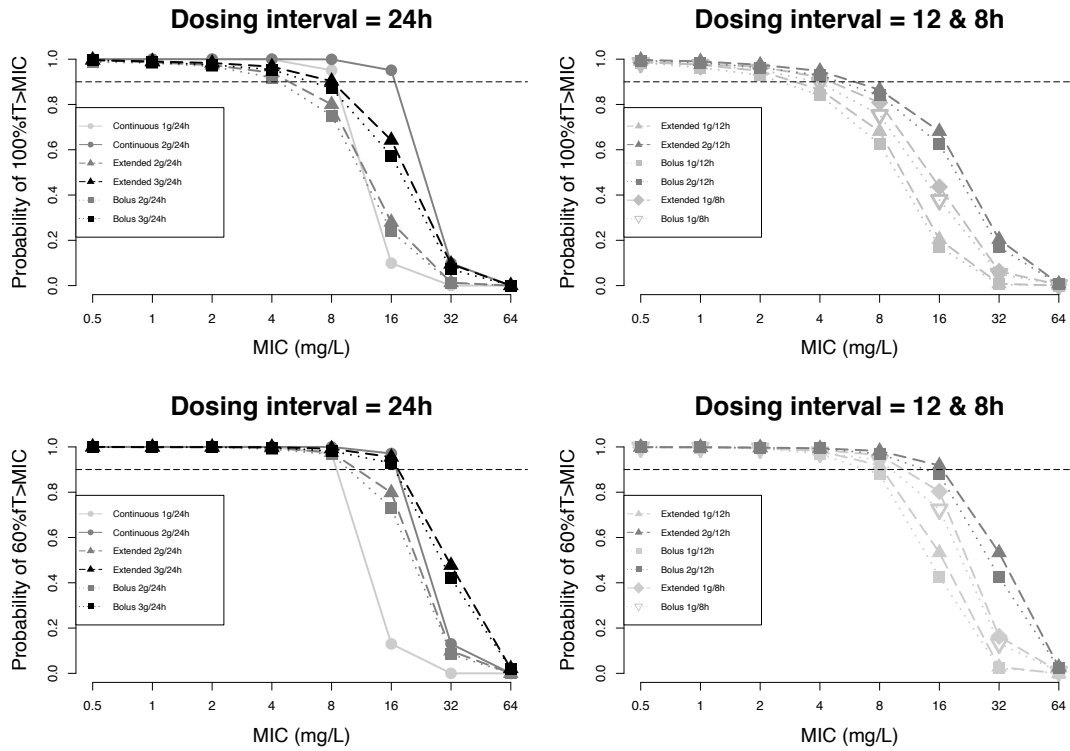


Figure 15 : Probability of achieving 60% or 100% *f*T > MIC for various MICs for various doses and infusion durations in a patient population with a median BMI of 30kg.m²

Legend: Horizontal line represents a target attainment probability of 90%.

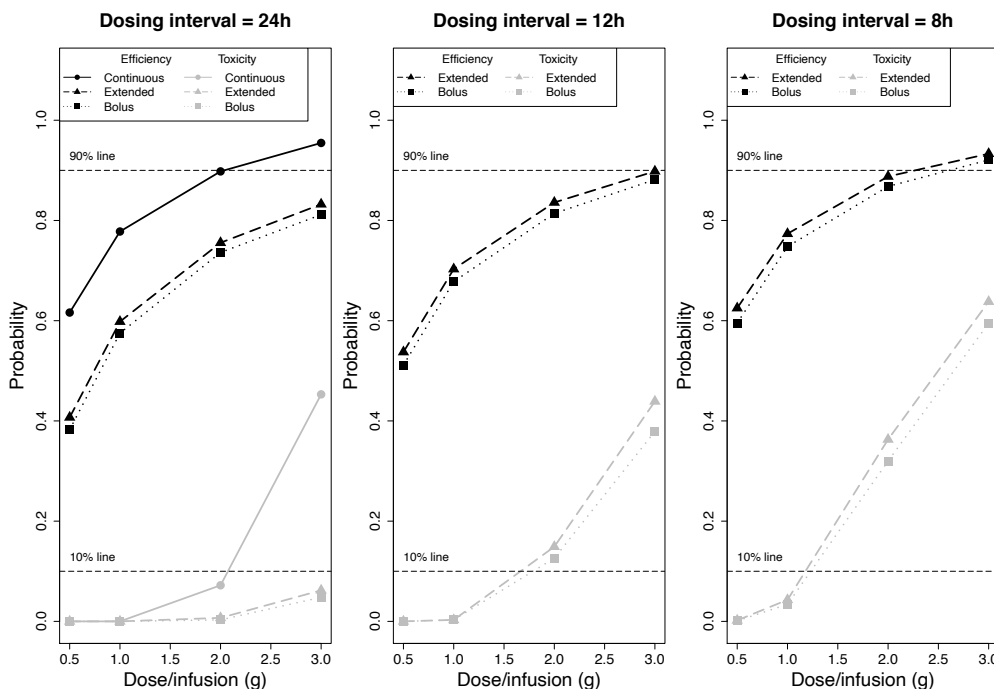


Figure 16: Probability of achieving 100% *f*T > MIC and potentially toxic concentration (*C*_{min} > 35mg/L) for various doses and infusion durations in patient population with a median BMI of 30kg.m².

2.5.6 Discussion

Ce travail a permis la construction d'un modèle pharmacocinétique inédit chez la plus large cohorte de patients traités par céfépime en dialyse continue. Parmi les covariables testées présentées dans le tableau 1 du poster, c'est l'indice de masse corporelle qui permettait d'expliquer le mieux la variabilité du volume de distribution en diminuant de moitié le coefficient de variation estimé (86.3 contre 46.8%). Encore une fois, l'incorporation d'une métrique alternative au poids total s'est montrée supérieure. Mais elle l'est de peu avec une fonction-objectif du modèle améliorée de 2.4 points (non significative) et des capacités prédictives similaires. Néanmoins, à l'inverse des études pharmacocinétiques réalisées sur les bêta-lactamines, notre analyse n'a pas été en mesure d'identifier une covariable influant la clairance plasmatique du céfépime comme par exemple le débit d'hémofiltration. Quoique peu variable dans la population étudiée (médiane = 1.6 L/h ; Minimum = 1.6 L/h, Maximum = 3.2 L/h), il est attendu qu'il puisse tout de même influencer sur l'élimination du céfépime.

Basé sur ce modèle, des simulations ont été effectuées pour des indices de masse corporelle différents : 20, 30 et 40 mg/m² et pour un large éventail de doses de céfépime, de fréquences d'administration (1, 2 et 3 fois par jour) et de méthodes d'administration (perfusion en bolus de 30min, étendue de 4h et continue sur 24h). Les cibles pharmacologiques étaient une concentration au-dessus des valeurs de CMI de *P.aeruginosa* (0.5 à 64 mg/L) sur 100% et 60% de l'intervalle posologique après 48h de traitement. L'évaluation des cibles PK/PD a cet intervalle thérapeutique permettant d'atteindre l'état d'équilibre pour les perfusions non-continues. Les résultats montrent donc qu'une perfusion continue associée à une dose de charge est la meilleure alternative permettant à la fois de minimiser le risque de concentrations toxiques et de maximiser les cibles PK/PD. De nombreuses études suggèrent l'utilisation de la perfusion continue pour l'administration des bêta-lactamines mais cette approche peine encore à démontrer un bénéfice net sur la mortalité des patients (237-239). Néanmoins, compte tenu d'une variabilité encore plus exacerbée chez des patients en insuffisance rénale sous hémofiltration continue, il semblerait intéressant d'effectuer une analyse spécifiquement sur ce sous-groupe de patients, d'autant plus que la littérature n'a pas encore bien investiguée cette modalité d'administration (236-239). Parmi les vingt études présentées dans la méta-analyse de Vardakas et al., 17 avaient comme critère d'exclusion l'épuration extra-rénale (240). A noter tout de même qu'il semblerait que la modalité

d'épuration extra-rénale (hémofiltration, hémodialyse ou hémodiafiltration continue) joue un rôle non négligeable dans la pharmacocinétique du céfépime (241). L'impact de ces modalités d'épuration sera à prendre en compte dans les prochains travaux.

Partie 3 : Discussion générale

1.1 Apports principaux de ce travail

Depuis déjà plusieurs décennies, l'optimisation des anti-infectieux suscite un intérêt grandissant, ce travail s'est focalisé sur la population réanimatoire compte tenu d'une utilisation toujours importante d'anti-infectieux et des risques importants d'inefficacité et de toxicité. Pour résumer les apports du travail effectué dans cette thèse, l'analyse des concentrations plasmatiques et tissulaires a permis de confirmer que les anti-infectieux, notamment hydrophiles comme les bêta-lactamines ou les aminosides possèdent une variabilité pharmacocinétique exacerbée. Cette variabilité pharmacocinétique peut engendrer des concentrations en agents anti-infectieux insuffisantes et inefficaces, ou excessives et potentiellement toxiques. Cela a pu être démontré pour d'autres classes d'anti-infectieux (242). La détermination d'une posologie permettant à la fois efficacité et sécurité est un challenge particulier dans ce contexte.

Ce travail a permis de confirmer que pour l'amikacine, les posologies ramenées au poids total ne permettaient pas d'atteindre des concentrations thérapeutiques en réanimation. Même en utilisant des posologies plus importantes (23.4 et 25.7mg/kg) que dans la population générale (15mg/kg), les taux d'atteinte d'une $C_{max} \geq 64$ mg/L étaient respectivement de 53% et 63% dans les deux cohortes analysées. Ainsi, d'autres critères que le poids total semblent plus appropriés pour appréhender cette variabilité pharmacocinétique. Les travaux présentés ont montré que la fonction rénale, le poids idéal, maigre, la surface corporelle ainsi que l'indice de masse corporelle ont montré une liaison statistique plus significative que le poids total pour entre la C_{max} de l'amikacine et le volume de distribution de l'amikacine et du céfépime. La fonction rénale s'est également vue associée statistiquement à la C_{max} de l'amikacine ainsi qu'à sa clairance. La revue de la littérature sur les bêta-lactamines soutient également que la fonction rénale est liée à leur clairance mais n'a pas été retrouvée pour le céfépime à cause du contexte particulier qu'est l'utilisation de l'hémodiafiltration continue. L'utilisation de ces covariables d'accès facile pour le clinicien pourrait de ce fait améliorer grandement la détermination d'une posologie optimale chez les patients en réanimation.

La construction d'un algorithme posologique pour déterminer la posologie optimale d'amikacine utilisant la surface corporelle et la clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft & Gault a permis de montrer qu'il était en effet possible d'atteindre les cibles PK/PD d'efficacité ($C_{max} \geq 64$ mg/L, ratio $C_{max}/CMI \geq 8$ avec une $CMI = 8$ mg/L) avec plus de 90% de chance alors qu'une posologie de 30mg/kg donnait une probabilité d'atteinte de seulement 68%. Néanmoins, cela a été possible au prix de posologies individualisées beaucoup plus importantes car l'algorithme proposait une dose moyenne 3.5 g pour cibler une $C_{max} \geq 64$ mg/L contre 2.1g utilisant une posologie ramenée au poids total de 30mg/kg. De telles posologies quoique certainement efficaces, restent inappropriées car exposent les patients à des concentrations résiduelles à risque de toxicité et devront être adaptées après suivi thérapeutique afin de pouvoir concilier efficacité et tolérance. L' AUC_{0-24h} de l'amikacine a été également étudiée comme critère PK/PD (ratio $AUC_{0-24h}/CMI \geq 75$). Les posologies pour atteindre cette cible étaient très différentes par rapport au ratio C_{max}/CMI notamment pour des fonctions rénales extrêmes. Sous couvert d'une efficacité similaire de ces deux ratios, cela suggère que le choix de la cible PK/PD peut être adapté au patient en fonction des cibles de tolérance. Une étude comparative de ces deux cibles PK/PD pourra sans doute éclaircir leur rôle respectif. Des simulations posologiques ont également été effectuées pour le céfépime utilisé dans le cadre de l'hémodilution continue. Elles ont permis de confirmer l'intérêt de la perfusion continue associée à une dose de charge tout en permettant une utilisation sûre de cette molécule pouvant induire une neurotoxicité. Concernant la tobramycine, la voie nébulisée dans une cohorte de moutons placés sous ventilation mécanique a permis d'obtenir des concentrations intra-pulmonaires près de deux fois plus importantes qu'avec la voie intraveineuse avec des concentrations plasmatiques similaires. Cette voie semble prometteuse en cas d'infection pulmonaire à germes de sensibilité diminuée et devrait être d'avantage étudiée.

Après discussion individuelle de chaque article, cette discussion générale souhaite aborder différentes solutions les problématiques soulevées par ce travail pouvant mener lieux à une meilleure utilisation des anti-infectieux en réanimation.

1.2 Limites et perspectives d'ordre méthodologiques relatives à l'étude de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anti-infectieux en réanimation.

Compte tenu de la complexité du contexte clinique, le présent travail ainsi que la littérature en général souffrent de limites importantes rendant complexe la réalisation d'études pharmacocinétiques de bonne qualité. En effet, les patients hospitalisés en réanimation représentent une faible proportion de patients hospitalisés et les services de réanimation comprenant un nombre limité de lits (18,243,244). Ajouté à cela, le réanimateur dispose d'un large arsenal thérapeutique ce qui limite davantage la proportion de patients éligible à être inclus dans une étude prospective. Au sein de ce groupe de patients, il peut même se distinguer des sous-groupes connus pour être plus à risque de variabilité pharmacocinétique comme lors de l'utilisation de techniques d'épuration extra-rénale ce qui restreint d'autant plus le nombre de patients incluible dans un essai clinique. La revue de Pea et al. a montré une moyenne de 7.3 patients par étude parmi 34 cohortes étudiant les bêta-lactamines et 6.5 patients par étude parmi 10 cohortes pour les fluoroquinolones chez des patients sous épuration-extra rénale (149). Ainsi, pour pouvoir disposer d'une cohorte qualitative de patients, il semble nécessaire de monter des collaborations de manière à pouvoir mener des études multicentriques. A notre connaissance, seules les équipes menées par les Pr J.A.Roberts et J.Lipman ont été en mesure de monter des études pharmacocinétiques à l'échelle internationale avec les études DALI (Defining antibiotic levels in intensive care unit patients, près de 500 patients inclus) (160), BLING II et III (Beta-lactam infusion group, près de 400 inclusions et 7000 prévues pour BLING III) (245,246) et SMARRT (Sampling antibiotics in renal replacement therapy, 450 patients prévus) (247).

En plus d'observer des altérations pharmacocinétique chez le patient « standard » ou « moyen », il est évident que les individus s'en démarquant vont posséder une pharmacocinétique encore plus à même d'être altérée. Nous pouvons citer les patients obèses ou dénutris, les patients âgés à très âgés, les patients possédant des fonctions d'élimination déjà altérées : insuffisance rénale/hépatique chronique. De plus, les interventions thérapeutiques pourront également interférer avec la pharmacocinétique chez l'ensemble de ces groupes d'individus. L'utilisation de médicaments vaso-actifs (noradrénaline, adrénaline) ou servant de remplissage vasculaire (cristalloïdes ou colloïdes) sont théoriquement à même

d'influer sur les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. En effet, ils peuvent altérer le processus de fuite capillaire augmentant le volume de distribution des anti-infectieux et/ou modifiant la clairance. Des circuits extra-corporels comme l'ECMO ou l'épuration extra-rénale (en plus d'influencer l'élimination de certains médicaments) sont des interventions critiques d'un point de vue pharmacocinétique. Non étudiés dans ce travail, une grande partie des médicaments lipophiles comme les antifongiques azolés sont pris en charge par des enzymes hépatiques responsable de leur métabolisme/élimination. Leur phénotype individuel d'expression protéique, pourrait être altéré en cas de sepsis (130-133) ou d'un point de vue constitutionnel peut jouer également un rôle. L'apport de la pharmacogénétique pourrait être également d'intérêt pour identifier les patients métabolisant rapidement ou plus lentement ces molécules (248,249).

Il est peu probable que la prise en compte exhaustive des variables citées précédemment puisse être efficace. Il serait donc nécessaire de découvrir d'autres approches pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels plus précisément pour pouvoir proposer une posologie efficace et sûre. Si on se réfère aux méthodes possibles pour mieux évaluer la corpulence et la fonction rénale des patients en situation critique que sont l'impédancemétrie, les systèmes de thermo-dilution, une clairance de ou cystatine C obtenue par prélèvements plasmatiques et/ou urinaire. Ces techniques diagnostiques restent d'accès très limité dans ces situations mais semblent nécessaires pour mieux appréhender ces problématiques de variabilité. Néanmoins, les progrès récents de la transcriptomique/génomique ont récemment été capable d'identifier différents profils moléculaires à valeur pronostique (mortalité, présence de choc, et score SOFA) chez les patients atteints de sepsis. Il a en effet été montré chez de larges cohortes de patients hospitalisés pour sepsis des expressions différentes de gènes. Ils étaient principalement relatifs au système immunitaire, à la fonction mitochondriale, à la réponse à l'hypoxie tissulaire, à l'apoptose ou à la croissance cellulaire (250-252). Afin d'être en mesure d'estimer plus précisément les paramètres pharmacocinétiques d'un anti-infectieux donné, l'idée serai de relier ces profils cellulaires/immunologiques avec la réalité clinique que sont le syndrome de fuite capillaire, une clairance rénale augmentée et la survenue d'altérations d'organes.

De plus, l'efficacité d'une antibiothérapie reste difficilement évaluable en soins critiques. Différents critères pourraient être utilisés pour cela et peuvent permettre la détermination des cibles PK/PD à l'échelle clinique : biochimiques, microbiologiques ou cliniques. Les marqueurs biochimiques classiquement utilisés pour diagnostiquer et suivre l'évolution d'une infection sont une le taux de leucocytes, la protéine C réactive (CRP) ou de la procalcitonine mais restent d'interprétation difficile. Les deux premiers ne sont pas spécifiques d'un état infectieux et n'ont que trop peut été étudiés (253). La procalcitonine elle, est plus spécifique mais reste plus performant d'un point de vue pronostique que diagnostique (254). Une récente méta-analyse a par ailleurs montré l'inefficacité de son suivi pour guider l'utilisation des antibiotiques en soins critiques (255). Les critères microbiologiques pourraient représenter une alternative intéressante mais la positivité des prélèvement microbiologiques reste trop inconstante pour permettre une utilisation large (18). A noter que la détermination de la sensibilité aux anti-infectieux sera abordée plus bas et représente également un problématique. L'amélioration des critères cliniques reflèteraient bien évidemment le mieux l'efficacité des anti-infectieux : la décroissance de la température corporelle, l'amélioration du score SOFA, la survie ou le temps passé en hospitalisation. Mais ces données restent rarement rapportées. De plus, il faut garder à l'esprit que ces variables peuvent être biaisées par la survenue de surinfection ou de co-infections : un autre germe pathogène se développant aux dépends ou en parallèle de l'infection initiale.

1.3 Limites et perspectives d'ordre analytique relatives à l'étude de la pharmacocinétique des anti-infectieux en réanimation.

Les pratiques actuelles limitent la constitution de cohortes rétrospectives car ne proposent pas systématiquement de mesurer les concentrations corporelles d'anti-infectieux dans cette population et encore moins dans la population générale. En dehors des aminosides et de la vancomycine qui ont largement été étudiés du fait de leur marge thérapeutique étroite, peu d'études rétrospectives sont disponibles concernant les autres classes d'anti-infectieux car leur dosage en routine n'est pas recommandé. Par exemple, en moyenne, 70 patients ont été inclus dans 10 cohortes avec 514 points de concentration mesurés par étude pour l'amikacine (183) contre seulement 14.7 patients pour les patients recevant des bêta-

lactamines avec 120 concentrations mesurées par étude parmi 58 cohortes (241). Ce n'est que récemment que les sociétés françaises d'anesthésie-réanimation et de pharmacologie et thérapeutique ont recommandé la mesure des concentrations en bêta-lactamines en milieu réanimatoire (161).

Néanmoins, certains leviers d'ordre organisationnel ou analytiques devront être actionnés pour la bonne réalisation du TDM en réanimation. Wong et al. ont interrogé 9 réanimations à l'échelle internationale sur les pratiques de TDM des bêta-lactamines. Toutes avaient accès à la mesure de concentration de l'association pipéracilline/tazobactam et du méropénème qui sont les molécules majoritairement utilisées en traitement empirique alors que le dosage d'autres bêta-lactamines est disponible de manière inconstante. Les pratiques étaient également hétérogènes dans l'adaptation posologique avec une estimation des paramètres pharmacocinétiques comme la clairance ou le volume de distribution qui n'étaient réalisées que chez seulement 2 d'entre elles. Les autres adaptaient leurs posologies uniquement sur la base des dosages plasmatiques (256). Au niveau français, l'étude ANTIBIOPERF a interrogé 507 médecins réanimateurs, infectiologues ou d'autres spécialités (71, 20 et 9% respectivement). Les résultats sont foncièrement différents en terme de techniques analytiques disponibles pour les bêta lactamines avec 21% d'accessibilité au dosage de la pipéracilline et 19% pour le méropénème alors que le dosage de la vancomycine était disponible dans 97% des cas (257). Même si les sociétés savantes sont favorables à un élargissement du suivi thérapeutique pharmacologique des anti-infectieux, encore beaucoup de chemin est à parcourir pour prouver leur intérêt clinique et économique pour les autres classes d'anti-infectieux autres que les aminosides et vancomycine. Cela est principalement dû à des limitations organisationnelles comme leur indisponibilité 24h/24h ou analytiques comme la non-disponibilité d'un automate de dosage. Les techniques, essentiellement chromatographiques nécessitant un personnel qualifié, sont notamment résumées dans la revue de Carlier et al. (258). De plus, l'interprétation de ces résultats de dosage n'est pas toujours chose aisée pour bon nombre de cliniciens et nécessite souvent l'expertise d'un pharmacologue dédié. En effet, différentes cibles PK/PD sont parfois disponibles pour un même anti-infectieux et peuvent induire la confusion, surtout quand elles sont ramenées à une valeur de CMI qui multiplie cibles de concentrations possibles (259).

Une voie à explorer pour le STP serait d'utiliser l'information fournie par le dosage d'un anti-infectieux pour prédire l'exposition à une autre molécule co-administrée. Ceci est envisageable pour les bêta-lactamines, en utilisant les résultats de dosage des aminosides dont le STP est réalisé en routine. Ces deux classes possèdent des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques similaires : hydrophilie, faible volume de distribution, faible liaison aux protéines plasmatiques et élimination à prédominance rénale. Des données confirment une certaine corrélation entre les paramètres PK de ces deux classes (260-262). Des études complémentaires sont à conduire.

Une autre limite d'ordre analytique est la difficulté à mesurer les concentrations libres intra-tissulaires en anti-infectieux. En effet, seule cette fraction libre est supposée capable de franchir les membranes biologiques pour pouvoir diffuser au niveau tissulaire, exercer son action et être éliminés par les organes responsable de leur métabolisation/excrétion comme le foie ou les reins. Elle devrait donc être un meilleur reflet de l'activité des anti-infectieux. Cependant, l'usage courant est de déterminer les concentrations totales en médicament sans tenir compte de leur fraction libre (263). La mesure de la concentration libre nécessite une étape pré-analytique de séparation des protéines sériques par filtration ou dialyse, ce qui est actuellement difficilement réalisable en routine clinique car plus long et difficile à automatiser. De plus, la majorité des cibles PK/PD définies jusqu'à présent l'ont été sur des concentrations totale ce qui, pour les anti-infectieux moyennement ou fortement liés aux protéines plasmatiques, reflètent mal les concentrations intra-tissulaires (264).

En outre, il serait donc souhaitable de déterminer ces concentrations libres en anti-infectieux au sein des tissus/organes. Mais il est impensable pour des raisons éthiques de pouvoir effectuer ces mesures chez tous les patients car cela nécessite des actes invasifs et complexes (biopsies radio guidées ou insertion chirurgicale de cathéters de micro-dialyse). Certaines matrices biologiques restent néanmoins d'accès relativement aisé permettant d'apprécier indirectement la diffusion tissulaire : le plasma (par prélèvement veineux), le liquide céphalorachidien (nécessitant une ponction lombaire), le liquide épithélial pulmonaire (nécessitant un lavage broncho-alvéolaire). Même si les prélèvements plasmatiques sont les moins invasifs, pour des raisons éthiques, il n'est pas possible de prélever fréquemment des échantillons dans le but unique de mesurer des concentrations en anti-infectieux. Un lavage broncho-alvéolaire dans l'unique but de mesurer les concentrations du liquide alvéolaire n'est

non plus pas raisonnable compte tenu des risques inhérents à sa réalisation. Des techniques de pointe sont en développement et pourront peut-être un jour être développées pour l'étude des concentrations intra-tissulaire. Les premières sont les techniques de micro-sampling qui utilisent un prélèvement de sang capillaire (de moins de 50 μ L à la manière de l'autocontrôle glycémique chez le patient diabétique). Ce mode de prélèvement étant particulièrement d'intérêt en néonatalogie/pédiatrie, elles permettraient de multiplier les prélèvements chez les patients adultes à l'occasion d'une glycémie capillaire par exemple. Cependant, les laboratoires de biologie médicale ne sont pour le moment pas en mesure d'analyser de tels échantillon (265). La neuroradiologie et la médecine nucléaire se sont également dotées de techniques d'intérêt indéniables. Les plus connues sont l'utilisation de molécules couplées à des radio-isotopes à la manière de la scintigraphie ou de l'imagerie par émission de positons (PET). Des applications en recherche fondamentale ou pour le diagnostic d'infections ont montré que le radio-marquage d'antibiotiques agissant au niveau intracellulaire comme la rifampicine ou les fluoroquinolones pourraient être des pistes intéressantes (266-268). Se cantonnant uniquement au domaine de la neurologie dans l'imagerie des tumeurs cérébrales, la spectroscopie in vivo par résonance magnétique pourrait également représenter un intérêt. Basé sur la spectroscopie par résonance magnétique du proton (RMN) utilisé en sciences analytiques, cette technique est actuellement capable de détecter et quantifier la présence de composés comme des acides aminés au travers d'un voxel (pixel 3D), (269). D'un point de vue théorique, cette technique serait capable de décrire la distribution intra-tissulaire en anti-infectieux.

1.4 Limites et perspectives d'ordre microbiologiques relatives à l'étude de la pharmacodynamie des anti-infectieux en réanimation.

Il est démontré de longue date que les concentrations en anti-infectieux, pour être actifs doivent se rapporter aux valeurs de concentrations minimales inhibitrices des germes ciblés. Différents ratios PK/PD ont été décrits d'abord sur des modèles in vitro, puis chez l'animal pour ensuite être confirmés chez l'homme (229,264,270). Parmi eux se trouvent le ratio C_{max}/CMI pour les antibiotiques concentration-dépendants, le temps passé au-dessus de la CMI pour les anti-infectieux temps-dépendant et le ratio AUC/CMI pour les anti-

infectieux à action mixtes, temps et concentration-dépendantes. La connaissance de la CMI a donc une grande importance. Il a été précédemment suggéré que les infections les plus graves se doivent d'être traitées le plus rapidement possible mais un problème de poids émerge quand il s'agit de déterminer la CMI du germe incriminé. Premièrement, il n'est pas dit que le germe soit isolé lors du premier prélèvement microbiologique, avant l'administration des anti-infectieux. Ensuite, l'administration de traitement anti-infectieux avant prélèvement bactériologique peut « décapiter » l'inoculum et rendre difficile l'identification du germe pathogène en cause par inhibition de sa croissance. De plus, lorsqu'il s'agit de déterminer la sensibilité du germe vis-à-vis de l'agent anti-infectieux, surviennent de nouvelles problématiques : la fiabilité et le temps pour obtenir cette mesure. En effet, entre la réception du prélèvement par le laboratoire de microbiologie et la mise en évidence d'un germe par culture, il peut se passer plus de 24h (271). Ensuite, la détermination de la CMI peut être effectuée en 16-20 heures d'après la méthode conventionnelle (272). Pour l'heure, trois méthodes sont effectuées en routine pour déterminer la CMI : la microdilution en milieu liquide, sur gélose par la mesure des diamètres d'inhibition de disques d'antibiotiques ou par bandelette (E-test). Quoique les E-test semblent plus performants, certaines études montrent un certain manque de précision par rapport aux CMI mesurées par d'autres techniques (273-275). Outre la variabilité inter-technique, un autre problème est celui de la relative imprécision analytique de la mesure de la CMI. Pour la plupart des bactéries et des antibiotiques, quelle que soit la technique, la CMI rendue est entachée d'une imprécision de une à deux dilutions. Ceci fut l'objet d'un débat intéressant menant à la conclusion qu'une unique détermination de CMI individuelle ne peut facilement orienter la décision du clinicien (276-278). Ainsi, l'utilisation des CMI dites ECOFF (epidemiological cut-off) représentant les valeurs seuil distinguant une souche bactérienne sensible d'une souche phénotypiquement résistante semble actuellement la meilleure alternative, c'est à dire qu'il faut se placer dans ce scénario du pire en termes de CMI pour adapter la posologie des antibiotiques.

Afin de réduire le temps de rendu et peut être augmenter la précision de la détermination de la CMI, d'autres techniques sont en développement : le MALDI-TOFF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight), qui après avoir révolutionné l'identification bactérienne par la production d'un spectre (de masse) bactérien, pourrait permettre de déterminer la sensibilité d'une souche par différentes approches, soit par identification de motifs spectraux différents entre souches sensibles ou résistants, soit par

étude de la lyse enzymatique des bêta-lactamines par les bactéries après un court temps d'incubation, ou soit par l'évaluation de la croissance bactérienne avant/après contact avec un antibiotique (incorporation d'acides-aminés radio-marqués ou mesure globale de la biomasse bactérienne produite) (279). D'autres méthodes sont en développement utilisant entre autres la biologie moléculaire (PCR) (280). Dans le cadre des hémocultures, l'EUCAST a récemment proposé une méthode capable de rendre des résultats en moins de 8h directement sur les flacons d'hémocultures (281).

Comme précédemment discuté, la définition des cibles PK/PD des aminosides reste encore incertaine. Semblant se situer entre un effet concentration dépendant utilisant le rapport C_{max}/CMI et un effet exposition dépendante régit par le ratio AUC/CMI (231). Des investigations cliniques semblent encore nécessaires malgré le fait que cette classe d'antibiotiques soit connue de longue date. Mais de façon générale, il est à noter que ces ratios ne sont pas en mesure d'apprécier les autres caractéristiques des antibactériens comme de potentiels effets synergiques (aminosides/bêta-lactamines), rémanents (effets post-antibiotiques) ou l'effet inoculum qui ont été mis en évidence *in vitro* ou chez des modèles animaux. Ces modèles possédant leurs propres limites, il serait d'intérêt de pouvoir étudier ces caractéristiques anti-infectieuses par l'utilisation d'une nouvelle catégorie de modèles d'infection *in vitro* pour ensuite les traduire et les valider en situation clinique. Ces modèles s'appellent les modèles de culture bactérienne en fibres creuses (Hollow fiber infection models : HFIM) et se composent d'un circuit de fluides reliés par des récipients et actionné par des pompes. Au centre de ce circuit se greffe une cartouche à fibres creuses semi-perméables, assez semblable à un filtre de dialyse où il estensemencé une souche bactérienne. Le circuit pouvant alors s'apparenter à un organisme, il est possible, de contrôler les débits et volumes pour induire des modifications pharmacocinétiques simulant des profils humains et observer une potentielle décroissance bactérienne. Malgré qu'elle puisse être plus couteuse et plus encombrante qu'une étude PK/PD classique *in vitro* (environ 500€ la cartouche), cette technique reste assez aisée à mettre en œuvre ce qui a permis la publication de nombreux exemples (282). certaines se sont particulièrement focalisé au contexte réanimatoire en simulant la présence de clairance rénale augmentée (283,284). Mais une des limites majeures de ces modèles est l'absence de système immunitaire. Dans le cadre de la réanimation, cette limite est double car influe à la fois sur la réponse anti-infectieuse et induit des modifications

physiopathologiques de prise en compte complexe. Autre limite, il est également complexe d'étudier la fixation protéique ou la diffusion tissulaire dans ces modèles.

Une fois que les modèles PK/PD sont disponibles et valides, il serait néanmoins possible de les coupler à des modèles physiopathologiques de réponse immunitaire. Quoique théoriques et encore difficilement applicables à une situation individuelle, ils permettraient néanmoins une démarche exploratoire pour mieux comprendre les interactions entre eux sur le plan de la décroissance bactérienne. Mais ils relèveraient également d'un intérêt pour comprendre les modifications physiopathologiques induites par le développement du sepsis. Ce pan de la recherche en pharmacologie est appelé la pharmacologie des systèmes (quantitative systems pharmacology QSP). Un exemple développé par notre équipe pour la tuberculose est un modèle mathématique combinant un modèle physio-pathologique de la tuberculose couplé avec un modèle thérapeutique (PK et PK/PD) au niveau pulmonaire pour la rifampicine et l'isoniazide par le biais d'un système à multiples équations différentielles (285,286). Leurs résultats, obtenus par simulations de diverses hypothèses biologiques ou thérapeutiques, ont pu mettre en évidence que l'éradication de la tuberculose était sous la dépendance de la dose journalière en anti-tuberculeux et propose qu'elle soit augmentée mais que certains individus n'étaient pas en mesure d'obtenir un effet anti-bactérien suggérant ainsi d'autres pistes autres que la résistance bactérienne ou variabilité pharmacocinétique. A ma connaissance, de tels modèles n'ont pas encore jamais été développés pour le sepsis mais des modèles physiopathologiques ont récemment été publiés (287,288), il ne reste plus qu'à les coupler aux modèles thérapeutiques.

1.5 Limites et perspectives d'ordre statistiques relatives à l'étude des anti-infectieux en réanimation.

La pharmacocinétique des anti-infectieux est décrite comme extrêmement variable en réanimation, que ce soit sur le plan inter-individuel et/ou intra-individuel. Pour un patient donné, le volume de distribution d'un individu, n'aura pas même valeur pour un autre patient et n'aura pas la même valeur dans le temps pour un même individu. Le but de la modélisation pharmacocinétique de population est donc de pouvoir de quantifier (à défaut de l'expliquer) la variabilité des ces paramètres. D'un point de vue statistique, cela se traduit par l'utilisation

courante de modèles non-linéaires à effet mixtes. Le terme « mixte » décompose un paramètre pharmacocinétique en deux termes : un effet constant/moyen (effet fixe) et un effet variable (effet aléatoire) de façon à être en mesure d'estimer cette variabilité inter-individuelle. Deux écoles existent en modélisation pharmacocinétique : la première assume l'hypothèse que les paramètres pharmacocinétiques se distribuent sous un mode paramétrique, suivant une loi normale ou log-normale, l'autre ne faisant pas cette approximation et décrivant la distribution des paramètres sous un mode non-paramétrique. Ainsi, la distribution des paramètres d'un modèle non paramétrique ne suit pas une fonction de densité continue mais associe des valeurs finies à des fréquences d'occurrence appelées points de support. Cette approche nous semble intéressante dans les études où l'effectif est faible et la variabilité très importante comme en réanimation, car elle prend en compte plus facilement les valeurs extrêmes (outliers) des paramètres (218). Dans l'hypothèse réaliste d'une distribution bimodale d'un paramètre pharmacocinétique, un modèle paramétrique ne serait pas capable de distinguer ces deux sous populations alors que le modèle non paramétrique le pourrait (218).

Autre problématique, quand il s'agit d'intégrer une covariable (par exemple le poids corporel ou le débit de filtration glomérulaire) à un paramètre pharmacocinétique, une régression linéaire est généralement effectuée par la méthode des moindres-carrés (méthode paramétrique). Cette technique fait l'hypothèse que les variances sont équivalentes ce qui limite son utilisation dans la population réanimatoire et remet en cause l'utilisation de méthodes paramétriques dans ce contexte. Il serait envisageable que ces relations puissent varier pour différentes gammes de valeurs et que des relations localisées ou discontinues soient plus pertinentes. Deux approches statistiques pourraient prendre en compte ces différents degrés d'associations : la régression quantile a récemment pu être adaptée à la pharmacocinétique dans le cadre de patients sous épuration extra-rénale continue dans le cadre de l'étude SMARRT (289). Cette approche non paramétrique permettrait de créer un modèle statistique pour chaque quantile de distribution de concentration observée et ainsi de prendre en considération les associations locales entre covariables et paramètres. La méthode Z (Zebu), développée par nos confrères Lyonnais possède la même finalité (290). Au lieu d'utiliser des quantiles, elle permet d'effectuer des régressions sur différentes combinaisons gammes de covariables/paramètres pharmacocinétiques. Le comportement pharmacocinétique d'un anti-infectieux donné pourrait ainsi être prédit de façon plus précise.

Compte tenu de cette difficulté à expliquer la variabilité pharmacocinétique, il serait judicieux d'augmenter le nombre de covariables testées et de tester de nouvelles méthodes statistiques d'analyse des relations covariables/paramètres. Les covariables pourraient soit être issues de la pharmacologie des systèmes, de la génomique ou du monitoring clinique des patients (débit de dialyse, scores cliniques pronostiques) mais pourraient également être des transformations de ces valeurs (poids et taille pour calculer des métriques alternatives) comme ce qui a été fait pour identifier les patients à risque de sous dosage en amikacine dans notre étude. A l'image de la pharmacogénomique où un important nombre de covariables est testé, les techniques statistiques pour mener à bien ces études se devront d'être robuste de manière à limiter le risque de faux-positifs (291). De nombreux travaux ont investigué cette problématique avec l'utilisation de corrections à la valeur de p-value (correction de Bonferoni) ou de techniques de régressions pénalisées comme le Lasso ou Elastic net (292). Mais dans le cadre où peu d'hypothèses peuvent être faites sur les liaisons entre paramètres pharmacocinétique et covariables (approche naïve), les techniques de machine learning serait également une approche intéressante. Dans ce travail, en dehors de la modélisation pharmacocinétique, elles ont été appliquées par l'élaboration d'arbres de classification étudiant l'atteinte de la cible pour le premier pic d'amikacine et ont montré des résultats assez intéressants par rapport concernant la corpulence et la fonction rénale (293). Les techniques de machine-learning (ou de data-mining) nécessitent généralement de grandes quantités de données (grand nombre de sujets et de covariables) afin de répondre à une problématique donnée. Quoique donnant souvent des résultats prédictifs sur une variable catégorielle, certaines équipes ont été capable de construire des modèles pharmacocinétique en utilisant des réseaux de neurones artificiels ou des machines supports de vecteurs (Support machine vector : SVM) pour décrire la pharmacocinétique du remifentanyl chez 30 volontaires sains avec des capacités prédictives meilleurs qu'un modèle non linéaire à effet mixte classique (294). Les erreurs moyennes au carré et absolues étant respectivement $95.8 \text{ mg}^2/\text{L}^2$ et $5.4 \text{ mg}/\text{L}$ avec l'approche usuelle contre $57.1 \text{ mg}^2/\text{L}^2$ et $4.1 \text{ mg}/\text{L}$ avec le modèle de réseaux neuronal soulignant bien un intérêt de ces nouvelles approches. La construction d'un modèle relève souvent de l'expérience, certains le définissant comme art (295). Une autre approche de machine learning dans son aspect d'automatisation des procédés peut être envisagée, il s'agit de l'algorithme « génétique » capable de tester une bibliothèque de modèles

automatiquement. Cette méthode a été testée pour sept molécules en comparaison avec une approche dite « manuelle » (296). Globalement, cette approche a été capable d'obtenir des modèles avec une meilleure vraisemblance, une sélection de covariables plus performante et une meilleure habilité à décrire l'absorption par voie orale.

Partie 4 : Conclusions

Le taux de mortalité due au sepsis reste plus que jamais des enjeux cruciaux en santé publique. Les patients hospitalisés en réanimation pour syndromes septiques sont sujets à d'importantes modifications physiopathologiques conduisant à une importante variabilité pharmacocinétique. Cette variabilité induit chez les patients atteints de sepsis des risques de sous-dosage et de toxicité non négligeables par rapport à la population générale. Il est donc nécessaire qu'un travail d'optimisation posologique soit effectué pour pouvoir contrôler l'infection mise en cause et ainsi, faire perdurer l'utilisation des antibiotiques actuels en limitant l'émergence de résistances tout en réduisant la morbi-mortalité d'une large proportion de patients hospitalisés en réanimation.

Par la mesure et l'étude des concentrations en antibiotiques, ce travail a permis de caractériser cette variabilité pharmacocinétique parmi deux classes d'antibiotiques : bêta-lactamines et aminosides qui, lorsqu'ils sont associés, permettent de couvrir une large gamme d'espèces bactériennes pathogènes. Via une approche de data-mining, ce travail a également permis d'identifier les facteurs de risques de sous exposition lors de la première administration d'amikacine. Par le biais de la modélisation pharmacocinétique de population et de simulations, ce travail a abouti en un algorithme posologique optimisation les cibles PK/PD de l'amikacine. Concernant la tobramycine, la modélisation pharmacocinétique a été capable de décrire son comportement au niveau pulmonaire chez un modèle animal sous ventilation mécanique sous deux modalités : la voie intraveineuse et la voie inhalée. L'ensemble de ce travail suggère que pour atteindre les cibles PK/PD d'efficacité, les anti-infectieux doivent être utilisés à des posologies différentes, en moyenne bien plus importante, par rapport à la population générale. Pour l'amikacine en IV, les doses initiales doivent être fortement majorées ce qui pourrait induire une toxicité rénale. En cas d'infection pulmonaire, la voie inhalée semblerait être une alternative intéressante pour la tobramycine car elle possède un profil de diffusion pulmonaire plus intéressant que la voie intraveineuse tout en limitant son exposition systémique à risque de néphrotoxicité. Ce travail souligne la faiblesse des pratiques actuelles d'utilisation des anti-infectieux en réanimation, avec des schémas posologiques très peu individualisés, peu à même de gérer de façon optimale les multiples

sources de variabilité PK/PD. Les pratiques de suivi thérapeutique pharmacologique apparaissent également insuffisantes en termes de disponibilité, de performance et d'interprétation.

Ce travail propose quelques avancées dans l'optimisation et la modélisation des anti-infectieux. Mais les études pharmacocinétique en réanimation sont souvent soumises à de nombreuses contraintes pratiques : faible effectif de patients, méthodes de dosages peu accessibles en routine, imprécision des méthodes microbiologiques évaluant le degré de résistance des germes pathogènes. De plus, des incertitudes subsistent concernant les cibles PK/PD d'efficacité concernant les aminosides et trop peu de données sont disponibles quant à la toxicité des anti-infectieux de façon général. Pour finir, la diversité qu'offre les patients hospitalisés en réanimation peut également amener à remettre en cause certains aspect statistiques suggérant d'utiliser de nouvelles approches permettant de mieux expliquer la physiopathologie du sepsis et permettant la détection de nouvelles covariables de façon à mieux évaluer la pharmacocinétique des anti-infectieux.

Références bibliographiques

1. Sepsis [Internet]. Wikipedia; [cited 2019 Apr 10]. Available from: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Sepsis>
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992 Jun;101(8):1644–55.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr; 31(4) :1250-6.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
6. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011 Jun;(62):1–8.
7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Review Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2009 Apr 1;8(4):355–69.
8. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, of MSEJ, 2010. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2155–65.
9. Group UCSW. United States Cancer Statistics: 1999–2014 Incidence and Mortality Web-based Report. Department of Health and Human Services, Centers for Disease 2015.
10. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis*. *Critical Care Medicine*. 2010 Feb;38(2):367–74.
11. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 Dec;5(12):ofy313.
12. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):580–8.

13. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Sep;154(3 Pt 1):617–24.
14. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787–94.
15. Agency for Healthcare Research and Quality. HCUP facts and figures: Statistics on hospital-based care in the United States. 2008 [cited 2018 Feb 6]. pp. 1–3. Available from: http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/TOC_2008.jsp.
16. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017 Oct 3;318(13):1241–9.
17. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*. 2011 Jul 28;15(4):R183.
18. 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*. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
19. Oleksiewicz MB, Nagy G, Nagy E. Anti-bacterial monoclonal antibodies: back to the future? *Arch Biochem Biophys*. 2012 Oct 15;526(2):124–31.
20. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013(6):1–16.
21. Qiu P, Cui X, Sun J, Welsh J, Natanson C, Eichacker PQ. Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2013 Oct;41(10):2419–29.
22. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*. 2017 Jan;149:38–44.
23. Miller DL, Yaron R, Yellin MJ. CD40L-CD40 interactions regulate endothelial cell surface tissue factor and thrombomodulin expression. *J Leukoc Biol*. 1998 Mar;63(3):373–9.
24. Levi M, Cate Ten H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):586–92.
25. Adams MN, Ramachandran R, Yau M-K, Suen JY, Fairlie DP, Hollenberg MD, et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc; 2011 Jun 1;130(3):248–82.
26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):699–709.

27. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
28. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23;345(8):588–95.
29. Zardi EM, Zardi DM, Dobrina A, Afeltra A. Prostacyclin in sepsis: a systematic review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007 Feb;83(1-2):1–24.
30. Fullerton JN, O'Brien AJ, Gilroy DW. Lipid mediators in immune dysfunction after severe inflammation. *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014 Jan 1;35(1):12–21.
31. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews*. 1978 Sep;30(3):293–331.
32. Aronoff DM. Cyclooxygenase Inhibition in Sepsis: Is There Life after Death? *Mediators of Inflammation*. 2012;2012(3):1–7.
33. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med*. 2001 Aug;27(8):1416–21.
34. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):1–16.
35. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. Springer International Publishing; 2018 Feb 13;14(6):1–15.
36. Khakpour S, Wilhelmsen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immun*. 2015 Sep 21;21(8):827–46.
37. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 22;3(88):88ps25–5.
38. Ferrer R, Mateu X, Maseda E, Yébenes JC, Aldecoa C, De Haro C, et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor & Francis; 2018 Jan 11;11(2):125–37.
39. Opal SM, Laterre P-F, Francois B, LaRosa SP, Angus DC, Mira J-P, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA*. 2013 Mar 20;309(11):1154–62.
40. Sair M, Etherington PJ, Peter Winlove C, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Critical Care Medicine*. 2001 Jul;29(7):1343–9.
41. Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*. 2017 May;43(3):471–85.

42. Azevedo LCP. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010 Sep;10(3):214–23.
43. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care*. 2018 Feb;43:230–4.
44. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011 Dec 21;306(23):2594–605.
45. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008 Jul 23;300(4):413–22.
46. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Journal of Clinical Investigation*. 2016 Jan 4;126(1):23–31.
47. Patil NK, Guo Y, Luan L, Sherwood ER. Targeting Immune Cell Checkpoints during Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 14;18(11).
48. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, Angus DC, Moldawer LL, Crouser ED, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Antiprogrammed Cell Death-Ligand 1 Antibody (BMS-936559). *Critical Care Medicine*. 2019 May;47(5):632–42.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3) 486–552.
50. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
51. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1237–48.
52. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine*. 2010 Sep;38(9):1773–85.
53. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2013 Mar 23;346:f839.
54. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:75–83.

55. Juste RN, Panikkar K, Soni N. The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med.* 1998 Jun;24(6):564–8.
56. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):779–89.
57. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 3;(12):CD002243.
58. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1359–67.
59. Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 4;6:CD008687.
60. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 2002 Nov;40(5):875–85.
61. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The Importance of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Surrogate Markers to Outcome: Focus on Antibacterial Agents. *Clin Pharmacokinet.* 1995 Jan 1;28(2):143–60.
62. Trylska J, Kulik M. Interactions of aminoglycoside antibiotics with rRNA. *Biochem Soc Trans.* 2016 Aug 15;44(4):987–93.
63. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2012 Jul;42(7):301–8.
64. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumbo T. Amikacin Concentrations Predictive of Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6337–43.
65. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug;49(3) 325–7.
66. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* 2017 Nov 14;21(1):276.
67. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2015 May;81(5):497–506.

68. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2034–42.
69. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 19;13(1):380.
70. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 15;50(12):1568–74.
71. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol.* 2009 Apr 2;89(5):592–9.
72. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1989 Jan 26;320(4):204–10.
73. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet.* 2016 Jan;387(10014):176–87.
74. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
75. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012 May;141(5):1327–36.
76. Barquist ES, Gomez-Fein E, Block EFJ, Collin G, Alzamel H, Martinez O. Bioavailability of Oral Fluconazole in Critically Ill Abdominal Trauma Patients With and Without Abdominal Wall Closure: a Randomized Crossover Clinical Trial. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 2007 Jul;63(1):159–63.
77. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, Baxter MK, Whelpton R, Goldhill DR. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 1997 Mar;23(3):256–60.
78. Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2013 Sep;9(9):1067–84.
79. May F, Peytavin G, Fourati S, Pressiat C, Carreaux G, Razazi K, et al. Paracetamol absorption test to detect poor enteric absorption of oseltamivir in intensive care unit patients with severe influenza: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2019 Oct;45(10):1484–6.

80. Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Chastre J, Blot S, Luyt CE, et al. Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Sep;23(9):640–6.
81. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med.* 2003 Sep;29(9):1528–34.
82. Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. Low cefpirome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med.* 2001 Feb 3;27(2):363–70.
83. Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Oct;43(10):2559–61.
84. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Oct;31(5):447–54.
85. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care.* 1993 Apr;21(2):172–3.
86. Bracco D, Landry C, Dubois M-J, Eggimann P. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns.* 2008 Sep;34(6):791–6.
87. Nation RL, Li J. Optimizing use of colistin and polymyxin B in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Dec;28(6):604–14.
88. Mann HJ, Townsend RJ, Fuhs DW, Cerra FB. Decreased hepatic clearance of clindamycin in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharm.* 1987 Feb;6(2):154–9.
89. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, Playford EG, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic evaluation of fluconazole in critically ill patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2011 Nov;7(11):1431–40.
90. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Jan 1;123:65–74.
91. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):37–46.
92. Perucca E. Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:183–99.
93. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2016 Apr;47(4):259–68.

94. Gros A, Dupuis C, Ruckly S, Lautrette A, Garrouste-Orgeas M, Gainnier M, et al. Association Between Body Weight Variation and Survival and Other Adverse Events in Critically Ill Patients With Shock: A Multicenter Cohort Study of the OUTCOMEREA Network. *Critical Care Medicine*. 2018 Oct;46(10):e981–7.
95. Schneider AG, Baldwin I, Freitag E, Glassford N, Bellomo R. Estimation of fluid status changes in critically ill patients: fluid balance chart or electronic bed weight? *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):745.e7–12.
96. Cheng AT, Plank LD, Hill GL. Prolonged overexpansion of extracellular water in elderly patients with sepsis. *Arch Surg*. 1998 Jul;133(7):745–51.
97. Gray DS, Bray GA, Gemayel N, Kaplan K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr*. 1989 Aug;50(2):255–60.
98. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. American Society for Microbiology; 2011 Sep;55(9):4006–11.
99. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Feb;39(2):545–8.
100. Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(2):R53.
101. Foley K, Keegan M, Campbell I, Murby B, Hancox D, Pollard B. Use of single-frequency bioimpedance at 50 kHz to estimate total body water in patients with multiple organ failure and fluid overload. *Critical Care Medicine*. 1999 Aug;27(8):1472–7.
102. Tagami T, Sawabe M, Kushimoto S, Marik PE, Mieno MN, Kawaguchi T, et al. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water. *Critical Care Medicine*. 2013 Sep;41(9):2144–50.
103. Balik M, Sedivy J, Waldauf P, Kolar M, Smejkalova V, Pachel J. Can bioimpedance determine the volume of distribution of antibiotics in sepsis? *Anaesth Intensive Care*. 2005 Jun;33(3):345–50.
104. Imaura M, Yokoyama H, Kohyama T, Nagafuchi H, Kohata Y, Takahashi H, et al. Prediction of distribution volume of vancomycin in critically ill patients using extravascular lung water and pulmonary vascular permeability indices. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012 Nov;50(11):814–20.
105. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. 4 ed. 2013 Jan;52(1):1–8.

106. Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Aug;65(8):1771–8.
107. Joynt 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.* 2001 Apr;47(4):421–9.
108. Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Kees MG. Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Nov;69(11):3108–11.
109. Mohr JF, Ostrosky-Zeichner L, Wainright DJ, Parks DH, Hollenbeck TC, Ericsson CD. Pharmacokinetic evaluation of single-dose intravenous daptomycin in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 May;52(5):1891–3.
110. del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007 Feb;33(2):279–85.
111. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 May;60(5):2601–9.
112. Cheng V, Abdul-Aziz M-H, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(Suppl 5):S629–41.
113. DeIDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Sep;58(3):259–68.
114. Roberts DM, Liu X, Roberts JA, Nair P, Cole L, Roberts MS, et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit Care.* 2015 Mar 13;19(1):84.
115. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Oct;45(10):2949–54.
116. Spooner AM, Deegan C, D'Arcy DM, Gowing CM, Donnelly MB, Corrigan OI. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration. *BMC Clin Pharmacol.* 2011 Aug 4;11(1):11.
117. Akers KS, Cota JM, Frei CR, Chung KK, Mende K, Murray CK. Once-daily amikacin dosing in burn patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Oct;55(10):4639–42.
118. Taccone FS, De Backer D, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous

- renal replacement therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2011 Jun;37(6):531–5.
119. Joynt 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*. 2001 Apr;47(4):421–9.
120. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent J-L, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011;15(3):R137.
121. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):1976–94.
122. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012;27(6):741.e9–741.e18.
123. Karjagin J, Lefeuvre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, et al. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):452–9.
124. Sauermann R, Delle Karth G, Marsik C, Steiner I, Zeitlinger M, Mayer-Helm BX, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb;49(2):650–5.
125. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. *American Society for Microbiology Journals*; 2006 Jul;50(7):2455–63.
126. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent J-L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Critical Care Medicine*. 2003 Jun;31(6):1659–67.
127. Nygren A, Thorén A, Rickten SE. Vasopressin decreases intestinal mucosal perfusion: a clinical study on cardiac surgery patients in vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 May;53(5):581–8.
128. Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth*. 1996 Jul;77(1):32–49.
129. Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, Burstein AH, Reiss W. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. *Critical Care Medicine*. 2003 May;31(5):1338–46.
130. Shedlofsky SI, Israel BC, McClain CJ, Hill DB, Blouin RA. Endotoxin administration to humans inhibits hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 1994 Dec;94(6):2209–14.

131. Shedlofsky SI, Israel BC, Tosheva R, Blouin RA. Endotoxin depresses hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism in women. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Jun;43(6):627–32.
132. Harbrecht BG, Frye RF, Zenati MS, Branch RA, Peitzman AB. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients. *Critical Care Medicine*. 2005 Mar;33(3):541–6.
133. Jacob A, Zhou M, Wu R, Wang P. The role of hepatic cytochrome P-450 in sepsis. *Int J Clin Exp Med*. 2009 Aug 25;2(3):203–11.
134. Spriet I, Meersseman W, de Hoon J, Winckelmann von S, Wilmer A, Willems L. Mini-series: II. clinical aspects. clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):603–12.
135. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47.
136. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):431–9.
137. Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):539–49.
138. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, De Myttenaere-Bursztein SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2002 Feb;19(2):105–10.
139. Byrne CJ, Parton T, McWhinney B, Fennell JP, O’Byrne P, Deasy E, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(4):995–1003.
140. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Canet E, Clec’h C, Constantin JM et al. Insuffisance et agression rénales aiguës périopératoires. Recommandations formalisées d’experts commune SFAR-SFRL. 2015 Nov 5:1–12.
141. Udy AA, Morton FJA, Nguyen-Pham S, Jarrett P, Lassig-Smith M, Stuart J, et al. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol*. 2013 Nov 13;14(1):250.
142. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol*. 2002 Jul;22(4):320–4.

143. Ravn B, Rimes-Stigare C, Bell M, Hansson M, Hansson L-O, Martling C-R, et al. Creatinine versus cystatin C based glomerular filtration rate in critically ill patients. *J Crit Care*. 2019 Aug;52:136–40.
144. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Van Eynde R, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2015 Mar;41(3):427–35.
145. Gaygısız Ü, Aydoğdu M, Badoğlu M, Boyacı N, Güllü Z, Gürsel G. Can admission serum cystatin C level be an early marker subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(2):143–50.
146. Ahmed AR, Obilana A, Lappin D. Renal Replacement Therapy in the Critical Care Setting. *Critical Care Research and Practice*. 2019 Jul; 2019.
147. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Miksits M, Kneidinger N, Warszawska J, et al. Pharmacokinetics of voriconazole during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Nov;60(5):1085–90.
148. Horvatits T, Kitzberger R, Drolz A, Zauner C, Jäger W, Böhmendorfer M, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):94–101.
149. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):997–1038.
150. Ullidemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb;50(2):99–110.
151. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Critical Care Medicine*. 2014 Mar;42(3):520–7.
152. Kisgen J, Whitney D. Ceftobiprole, a Broad-Spectrum Cephalosporin With Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *P T*. 2008 Nov;33(11):631–41.
153. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):271–89.
154. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011–12). *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jun 10;69(10):2713–22.

155. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Nov;58(11):1407–43.
156. Lenhard JR, Bulman ZP. Inoculum effect of β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Oct 1;74(10):2825–43.
157. Hanberger H, Nilsson LE, Nilsson M, Maller R. Post-antibiotic effect of beta-lactam antibiotics on gram-negative bacteria in relation to morphology, initial killing and MIC. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Nov;10(11):927–34.
158. Quinton M-C, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Aug 24;61(9):1–6.
159. Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sené T, Lidove O, Meyssonier V, Ziza J-M. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May;60(5):3248.
160. 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*. 2014 Apr;58(8):1072–83.
161. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019 Mar;23(1):104.
162. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *J Chemother*. 2001 Oct;13(5):461–72.
163. Overbosch D, Van Gulpen C, Hermans J, Mattie H. The effect of probenecid on the renal tubular excretion of benzylpenicillin. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Jan;25(1):51–8.
164. Crass RL, Williams P, Roberts JA. The challenge of quantifying and managing pharmacokinetic variability of beta-lactams in the critically ill. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Feb;39(1):27-29.
165. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014 May 15;18(3):R99.
166. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in

intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Crit Care. BioMed Central*; 2015 Feb 4;19(1):33–7.

167. Roger C, Nucci B, Louart B, Friggeri A, Knani H, Evrard A, et al. Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Dec 16;71(1):208–12.

168. Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *International Journal of Antimicrobial Agents.* Elsevier B.V; 2015 Apr 6;46(1):1–7.

169. Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2015 Jul;46(1):21–7.

170. EUCAST. Data from the EUCAST MIC distribution website, last accessed 20 March 2018. <https://mic.eucast.org/Eucast2/>

171. Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujisawa KI. BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot.* 1972 Jan 1;25(12):695–708.

172. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria--a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci.* 4 ed. 2008 Jan;15(1):5–14.

173. Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2011 Aug;38(2):146–51.

174. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. *Journal of Infectious Diseases.* 1987 Jan 1;155(1):93–9.

175. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Mar;43(3):623–9.

176. Darras-Joly C, Bédos JP, Sauve C, Moine P, Vallée E, Carbon C, et al. Synergy between amoxicillin and gentamicin in combination against a highly penicillin-resistant and -tolerant strain of *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Sep;40(9):2147–51.

177. Yadav R, Bulitta JB, Schneider EK, Shin BS, Velkov T, Nation RL, et al. Aminoglycoside Concentrations Required for Synergy with Carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa* Determined via Mechanistic Studies and Modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec;61(12).

178. Kelly MT, Matsen JM. In vitro activity, synergism, and testing parameters of amikacin, with comparisons to other aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976 Mar;9(3):440–7.
179. Odenholt-Tornqvist I, Löwdin E, Cars O. Postantibiotic sub-MIC effects of vancomycin, roxithromycin, sparfloxacin, and amikacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Sep;36(9):1852–8.
180. Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoban DJ. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33(5):937–47.
181. Karlowsky JA, Saunders MH, Harding GA, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro characterization of aminoglycoside adaptive resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Jun;40(6):1387–93.
182. Karlowsky JA, Zelenitsky SA, Zhanel GG. Aminoglycoside adaptive resistance. *Pharmacotherapy.* 1997 May 1;17(3):549–55.
183. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet.* Springer International Publishing; 2016 Jun 21;56(2):1–13.
184. Bertino JS, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *Journal of Infectious Diseases.* 1993 Jan;167(1):173–9.
185. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, et al. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep 22;71(10):2754–9.
186. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jul;43(7):1549–55.
187. Rougier F, Ducher M, Maurin M, Corvaisier S, Claude D, Jelliffe R, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(5):493–500.
188. Oliveira JFP, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jun 24;53(7):2887–91.
189. Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, Guillermet A, de Saint Martin JB, Maire P, et al. Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte : une hétérogénéité qui remet en cause le calcul de la dose basé sur le poids. *Thérapie.* 2009 Jan 1;64(1):47–53.

190. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann Pharmacother*. 2000 Sep;34(9):1066–9.
191. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051–65.
192. Bois Du D, Bois Du EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*; 17:863-871.
193. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm*. 1980 Apr;37(4):519–22.
194. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill; 2011.
195. Conil J-M, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006 Sep;28(3):226–30.
196. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):674–81.
197. Roger C, Wallis SC, Muller L, Saissi G, Lipman J, Lefrant J-Y, et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug;60(8):4901–9.
198. Ruiz-Ramos J, Gimeno R, Pérez F, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, et al. Pharmacokinetics of Amikacin in Critical Care Patients on Extracorporeal Device. *ASAIO J*. 2018 Sep;64(5):686–8.
199. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res*. 1972 Oct;5(5):411–59.
200. Food and Drug Administration - Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics (1999); US Department of Health and Human Services.
201. Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika*. 1986;73(3):645–56.
202. Jelliffe RW. The USC*PACK PC programs for population pharmacokinetic modeling, modeling of large kinetic/dynamic systems, and adaptive control of drug dosage regimens. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1991;922–4.
203. Comets E, Brendel K, Mentré F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2008 May;90(2):154–66.

204. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Critical Care Medicine*. 2009 Aug;37(8):2360–8.
205. Rouby J-J, Monsel A. Nebulized Antibiotics: Epithelial Lining Fluid Concentrations Overestimate Lung Tissue Concentrations. *Anesthesiology*. 2019 Aug;131(2):229–32.
206. Luyt C-E, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care*. 2009;13(6):R200.
207. Dugernier J, Ehrmann S, Sottiaux T, Roeseler J, Wittebole X, Dugernier T, et al. Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation: a systematic review. *Crit Care*. 2017 Oct 21;21(1):264.
208. Petitcollin A, Dequin PF, Darrouzain F, Vecellio L, Boulain T, Garot D, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Nov 16;71(12):3482–6.
209. Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Guillaume C, Rimmelé T, Gordien J-B, et al. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2007 May 25;33(9):1519–23.
210. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2005 Aug;128(2):545–52.
211. Dhanani J, Roberts JA, Chew M, Lipman J, Boots RJ, Paterson DL, et al. Antimicrobial chemotherapy and lung microdialysis: a review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010 Dec;36(6):491–500.
212. Guillon A, Sécher T, Dailey LA, Vecellio L, de Monte M, Si-Tahar M et al. Insights on animal models to investigate inhalation therapy: relevance for biotherapeutics. *Int J Pharm*. 2018 Jan;536(1):116-126.
213. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Dhanani J, Andrews K, Ellwood D, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019 Mar;53(3):234–45.
214. Pajot O, Burdet C, Couffignal C, Massias L, Armand-Lefevre L, Foucrier A, et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr 13;70(5):1487–94.

215. Debord J, Pessis C, Voultoury JC, Marquet P, Lotfi H, Merle L, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in intensive care unit patients studied by NPEM algorithm. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1995;9(1):57–61.
216. Lugo G, Castaneda-Hernandez G. Amikacin Bayesian forecasting in critically ill patients with sepsis and cirrhosis. *Ther Drug Monit*. 1997 Jun;19(3):271–6.
217. Matar KM, Al-lanqawi Y, Abdul-Malek K, Jelliffe R. Amikacin population pharmacokinetics in critically ill Kuwaiti patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013(5):202818–8.
218. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit*. 2012 Aug;34(4):467–76.
219. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *NEF*. Karger Publishers; 1976;16(1):31–41.
220. Boyd E. The growth of the surface area of the human body. *JAMA*. 1935; 106(7):567.
221. Charhon N, Neely MN, Bourguignon L, Maire P, Jelliffe RW, Goutelle S. Comparison of four renal function estimation equations for pharmacokinetic modeling of gentamicin in geriatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr;56(4):1862–9.
222. Glatard A, Bourguignon L, Jelliffe RW, Maire P, Neely MN, Goutelle S. Influence of renal function estimation on pharmacokinetic modeling of vancomycin in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):2986–94.
223. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer*. 2002 Sep;38(13):1677–84.
224. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):643–7.
225. Philippe M, Neely M, Bertrand Y, Bleyzac N, Goutelle S. A Nonparametric Method to Optimize Initial Drug Dosing and Attainment of a Target Exposure Interval: Concepts and Application to Busulfan in Pediatrics. *Clin Pharmacokinet*. Springer International Publishing; 2016 Aug 29;56(4):1–13.
226. D'Argenio DZ, Rodman JH. Targeting the systemic exposure of teniposide in the population and the individual using a stochastic therapeutic objective. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1993 Apr;21(2):223–51.
227. Coste A, Bretonnière C, Deslandes G, Bellouard R, Jalin L, Roger C, et al. Development of dosing nomograms for amikacin first dose in critically ill patients. *ECCMID 2019*, Amsterdam; 2019 Apr 15.
228. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Guidance Document on Implementation and Use of the Revised Aminoglycoside Breakpoints*. 2020

[cited 2020 Apr 1]. Available from:

<http://academic.oup.com/jac/article/60/2/247/713344/Efficacy-and-safety-of-aminoglycoside-monotherapy>

229. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *Journal of Infectious Diseases*. 1988 Oct;158(4):831–47.
230. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Mar;39(3):650–5.
231. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018 Dec;38(12):1229–38.
232. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jan;39(1):232–7.
233. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*. 2003 Sep;45(3):304–14.
234. Nakagawa R, Sato K, Uesaka Y, Mitsuki T, Kondo K, Wake A, et al. Cefepime-induced encephalopathy in end-stage renal disease patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017 May 15;376:123–8.
235. Mani L-Y, Kissling S, Viceic D, Vogt B, Burnier M, Buclin T, et al. Intermittent hemodialysis treatment in cefepime-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic modeling, and review of the literature. *Hemodial Int*. 2015 Apr;19(2):333–43.
236. Allaouchiche B, Breilh D, Jaumain H, Gaillard B, Renard S, Saux MC. Pharmacokinetics of cefepime during continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Nov;41(11):2424–7.
237. Isla A, Gascón AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005 May;27(5):599–608.
238. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of Cefepime during Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Nov 1;45(11):3148–55.
239. Carlier M, Taccone FS, Beumier M, Seyler L, Cotton F, Jacobs F, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefepime in septic shock patients receiving

- continuous renal replacement therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Oct;46(4):413–9.
240. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Jan;18(1):108–20.
241. Boidin C, Moshiri P, Dahyot-Fizelier C, Goutelle S, Lefeuvre S. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Feb;39(1):87-109.
242. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014 Jun;14(6):498–509.
243. Austin S, Murthy S, Wunsch H, Adhikari NKJ, Karir V, Rowan K, et al. Access to urban acute care services in high- vs. middle-income countries: an analysis of seven cities. *Intensive Care Med*. 2014 Mar;40(3):342–52.
244. Murthy S, Leligdowicz A, Adhikari NKJ. Intensive care unit capacity in low-income countries: a systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0116949.
245. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298–305.
246. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc*. 2019 Mar;21(1):63–8.
247. Roberts JA, Choi GYS, Joynt GM, Paul SK, Deans R, Peake S, et al. SaMpling Antibiotics in Renal Replacement Therapy (SMARRT): an observational pharmacokinetic study in critically ill patients. *BMC Infect Dis*. *BMC Infectious Diseases*; 2016 Feb 29;16(1):1–8.
248. Lemaitre F, Barbaz M, Scailteux L-M, Uhel F, Tadié J-M, Verdier M-C, et al. A case-report of unpredictable and massive voriconazole intoxication in a patient with extensive CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(5):439–41.
249. Weigel JD, Hunfeld NGM, Koch BCP, Egal M, Bakker J, van Schaik RHN, et al. Gain-of-function single nucleotide variants of the CYP2C19 gene (CYP2C19*17) can identify subtherapeutic voriconazole concentrations in critically ill patients: a case series. *Intensive Care Med*. 2015 Nov;41(11):2013–4.
250. van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1469–79.

251. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017 Oct;5(10):816–26.
252. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):259–71.
253. Petel D, Winters N, Gore GC, Papenburg J, Beltempo M, Lacroix J, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Dec 22;8(12):e022133.
254. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(1):ofw249.
255. Peng F, Chang W, Xie J-F, Sun Q, Qiu H-B, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019 Aug;85:158–66.
256. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, Helali El N, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1416–23.
257. Charmillon A, Novy E, Agrinier N, Leone M, Kimmoun A, Levy B, et al. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul;22(7):625–31.
258. Carlier M, Stove V, Wallis SC, De Waele JJ, Verstraete AG, Lipman J, et al. Assays for therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Oct;46(4):367–75.
259. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T, Waldauf P, van der Voort PHJ, Bosman RJ, et al. Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2019 May 22;23(1):185.
260. Panomvana D, Kiatjaroensin S-A, Phiboonbanakit D. Correlation of the pharmacokinetic parameters of amikacin and ceftazidime. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(10):859–66.
261. Delattre IK, Musuamba FT, Jacqmin P, Taccone FS, Laterre P-F, Verbeeck RK, et al. Population pharmacokinetics of four β -lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin. *Clinical Biochemistry*. 2012 Jul;45(10-11):780–6.
262. Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, Taccone FS, Laterre P-F, Verbeeck RK, et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit*. 2010 Dec;32(6):749–56.

263. Musteata FM. Monitoring free drug concentrations: challenges. *Bioanalysis*. 2011 Aug;3(15):1753–68.
264. McAleenan A, Ambrose PG, Bhavnani SM, Drusano GL, Hope WW, Mouton JW, et al. Methodological features of clinical pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of antibacterials and antifungals: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jun 21; 75(6):1374-89.
265. Guerra Valero YC, Wallis SC, Lipman J, Stove C, Roberts JA, Parker SL. Clinical application of microsampling versus conventional sampling techniques in the quantitative bioanalysis of antibiotics: a systematic review. *Bioanalysis*. 2018 Mar;10(6):407–23.
266. Tucker EW, Guglieri-Lopez B, Ordonez AA, Ritchie B, Klunk MH, Sharma R, et al. Noninvasive ¹¹C-rifampin positron emission tomography reveals drug biodistribution in tuberculous meningitis. *Sci Transl Med*. 2018 Dec 5;10(470):eaau0965.
267. Mota F, Ordonez AA, Firth G, Ruiz-Bedoya CA, Ma MT, Jain SK. Radiotracer Development for Bacterial Imaging. *J Med Chem*. 2020 Mar;63(5):1964-77.
268. Lambrecht FY. Evaluation of ^{99m}Tc-labeled antibiotics for infection detection. *Ann Nucl Med*. 2010 Oct 7;25(1):1–6.
269. van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J*. 2010 Mar;39(4):527–40.
270. Mueller M, la Peña de A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Feb;48(2):369–77.
271. Pereira DC, Goldani LZ. Integrating Bacterial Identification and Susceptibility Testing: A Simple and Rapid Approach to Reduce the Turnaround Time in the Management of Blood Cultures. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8041746.
272. Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):O255–66.
273. van de Kasstele J, van Santen-Verheувel MG, Koedijk FDH, van Dam AP, van der Sande MAB, de Neeling AJ. New statistical technique for analyzing MIC-based susceptibility data. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1557–63.
274. Hoogkamp-Korstanje JA, Dirks-Go SI, Kabel P, Manson WL, Stobberingh EE, Vreede RW, et al. Multicentre in-vitro evaluation of the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to ciprofloxacin, clarithromycin, co-amoxiclav and sparfloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 1997 Mar;39(3):411–4.
275. Wexler HM, Lavin PT, Molitoris E, Finegold SM. Statistical analysis of the effects of trial, reader, and replicates on MIC determination for cefoxitin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Nov;34(11):2246–9.

276. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):564–8.
277. Goutelle S, Genestet C, Ader F, Lina G, Dumitrescu O. Comment on: MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2584–5.
278. Mouton JW, Muller AE, Canton R, G Giske C, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables-authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2585–6.
279. Vrioni G, Tsiamis C, Oikonomidis G, Theodoridou K, Kapsimali V, Tsakris A. MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: current achievements and future perspectives. *Ann Transl Med.* 2018 Jun;6(12):240.
280. Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H. Advances in Rapid Identification and Susceptibility Testing of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory: Implications for Patient Care and Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Dis Rep.* 2017 Mar 30;9(1):6839.
281. Jonasson E, Matuschek E, Kahlmeter G. The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Apr 1;75(4):968–78.
282. Bulitta JB, Hope WW, Eakin AE, Guina T, Tam VH, Louie A, et al. Generating Robust and Informative Nonclinical In Vitro and In Vivo Bacterial Infection Model Efficacy Data To Support Translation to Humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 May;63(5):289–25.
283. Yadav R, Rogers KE, Bergen PJ, Bulitta JB, Kirkpatrick CMJ, Wallis SC, et al. Optimization and Evaluation of Piperacillin-Tobramycin Combination Dosage Regimens against *Pseudomonas aeruginosa* for Patients with Altered Pharmacokinetics via the Hollow-Fiber Infection Model and Mechanism-Based Modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 May;62(5):1804–12.
284. Yadav R, Bergen PJ, Rogers KE, Kirkpatrick CMJ, Wallis SC, Huang Y, et al. Meropenem-Tobramycin Combination Regimens Combat Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Hollow-Fiber Infection Model Simulating Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Dec 20;64(1).
285. Goutelle S, Bourguignon L, Jelliffe RW, Conte JE, Maire P. Mathematical modeling of pulmonary tuberculosis therapy: Insights from a prototype model with rifampin. *Journal of Theoretical Biology.* 2011 Aug 7;282(1):80–92.
286. Lalande L, Bourguignon L, Maire P, Goutelle S. Mathematical modeling and systems pharmacology of tuberculosis: Isoniazid as a case study. *Journal of Theoretical Biology.* 2016 Jun 21;399:43–52.

287. Yamanaka Y, Uchida K, Akashi M, Watanabe Y, Yaguchi A, Shimamoto S, et al. Mathematical modeling of septic shock based on clinical data. *Theor Biol Med Model.* 2019 Mar 6;16(1):5.
288. McDaniel M, Keller JM, White S, Baird A. A Whole-Body Mathematical Model of Sepsis Progression and Treatment Designed in the BioGears Physiology Engine. *Front Physiol.* 2019;10:1321.
289. Paul SK, Roberts JA, Lipman J, Deans R, Samanta M. A Robust Statistical Approach to Analyse Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Aug 10;34(11):1589.
290. Rughoo L, Bourguignon L, Maire P, Ducher M. Study of relationship between volume of distribution and body weight application to amikacin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014 Jun;39(2):87–91.
291. Peters BJM, Rodin AS, de Boer A, Maitland-van der Zee A-H. Methodological and statistical issues in pharmacogenomics. *J Pharm Pharmacol.* 2010 Feb;62(2):161–6.
292. Waldmann P, Mészáros G, Gredler B, Fuerst C, Sölkner J. Evaluation of the lasso and the elastic net in genome-wide association studies. *Front Genet.* 2013;4:270.
293. Boidin C, Jenck S, Bourguignon L, Torkmani S, Roussey-Jean A, Ledochowski S, et al. Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2018 Dec;32(6):669–77.
294. Poynton MR, Choi BM, Kim YM, Park IS, Noh GJ, Hong SO, et al. Machine learning methods applied to pharmacokinetic modelling of remifentanyl in healthy volunteers: a multi-method comparison. *J Int Med Res.* 2009 Nov;37(6):1680–91.
295. Bonate PL. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation* 2nd ed. Springer. 2011.
296. Sherer EA, Sale ME, Pollock BG, Belani CP, Egorin MJ, Ivy PS, et al. Application of a single-objective, hybrid genetic algorithm approach to pharmacokinetic model building. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012 Jul 6;39(4):393–414.

Annexes

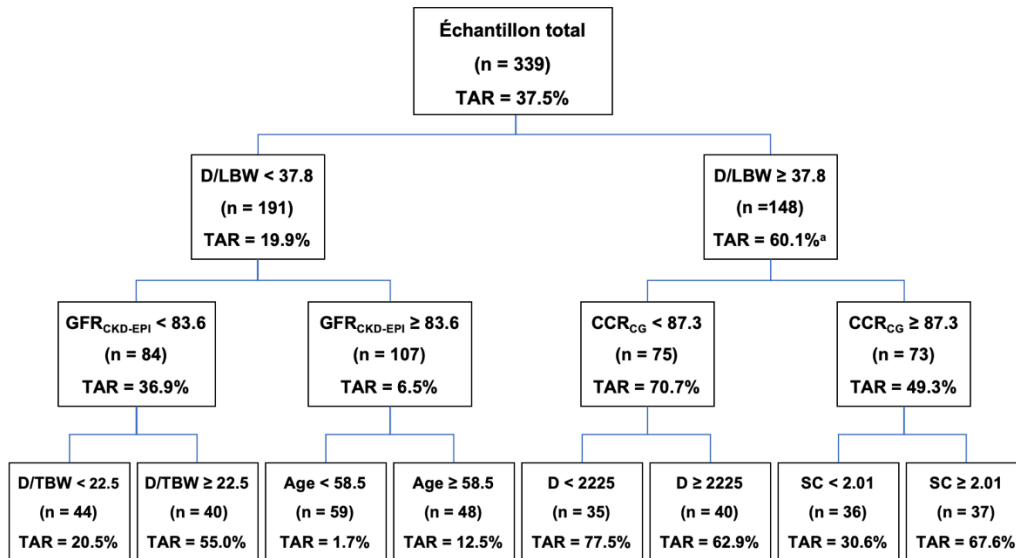


Figure 17: Arbre de classification comprenant toutes les covariables analysées tel que présenté dans l'article

Légende : TAR = Target attainment rate (Taux d'atteinte de la cible) ; D/LBW = ratio dose sur poids maigre ; GFR_{CKD-EPI} = Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI (mL/min/1.73m²) ; CCR_{CG} = Clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft & Gault (mL/min) ; D/TBW = ratio dose sur poids total ; D = Dose d'amikacine (mg) ; SC = Surface corporelle (m²)

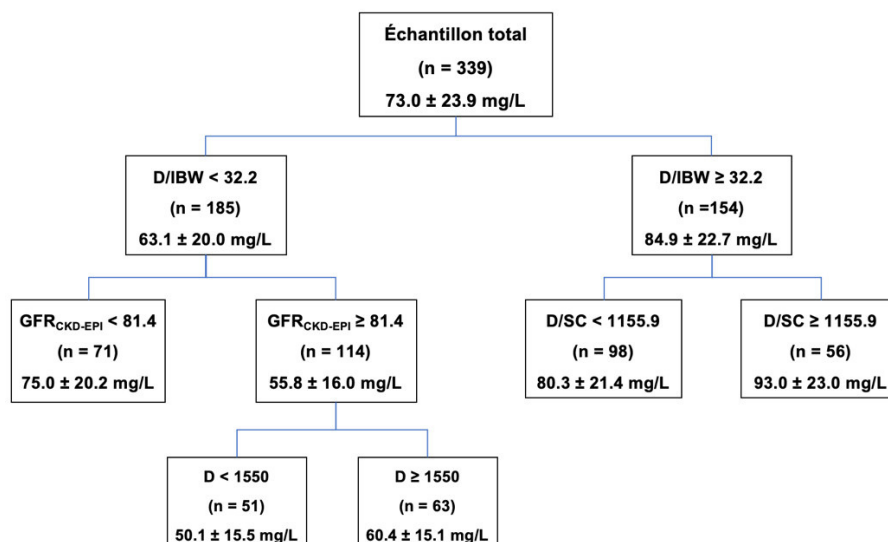


Figure 18: Arbre de régression comprenant toutes les covariables analysées

Légende : n = nombre de patients dans le groupe ; avec valeur moyenne de la concentration en amikacine ± écart-type.

D/IBW = ratio dose sur poids idéal ; $GFR_{CKD-EPI}$ = Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI (mL/min/1.73m²) ; D/TBW = ratio dose sur surface corporelle (mg/m²) ; D = Dose d'amikacine (mg).

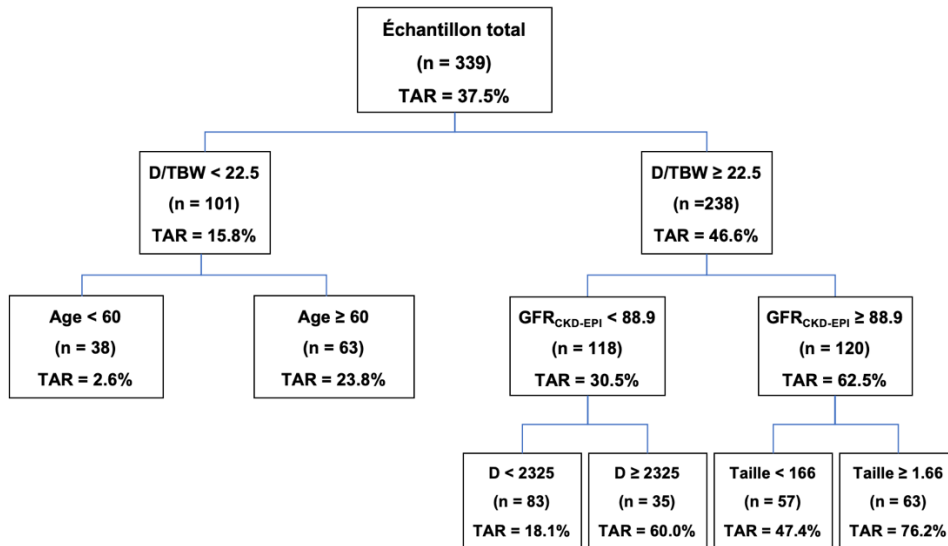


Figure 19: Arbre de classification n'utilisant pas les déclinaisons de corpulence

Légende : TAR = Target attainment rate (Taux d'atteinte de la cible) ; D/LBW = ratio dose sur poids maigre ; $GFR_{CKD-EPI}$ = Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI (mL/min/1.73m²) ; CCR_{CG} = Clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft & Gault (mL/min) ; D/TBW = ratio dose sur poids total ; D = Dose d'amikacine (mg) ; SC = Surface corporelle (m²)

1.1 Code R[®] n°1: Exemple d'un code de modélisation pharmacocinétique pour l'article : Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients

```

library(Pmetrics)
setwd("/Users/clementboidin/Desktop/These/1_Projet_AMKretrospectif/Runs")

NPrun(model="model.txt",data="SplitLEA.csv", cycles = 5000) #Run d'un modèle
NPrun(model="model.txt", data="SplitVA2.csv", prior=NPdata.17, cycles=0) #Run de validation

PMload(17) #Chargement des données du run final
PMload(57) #Chargement des données du run de validation

# Capacités prédictives
PMload(17)
POLY <- c(0.40987, 0.02118, 0.000087, 0.0000048)
LAMBDAestim <- 1.229329
  
```

```

SD <- function(OP, POLY, L, COEFVALUE){
  sd <- c()
  for(x in 1:length(OP$d)){
    sd <- c(sd,
(POLY[1]+(OP$dobs[x]*POLY[2])+(OP$dobs[x]^2*POLY[3])+(OP$dobs[x]^3*POLY[4])))
  }
  if(L == TRUE) {sd <- sqrt(sd^2 + COEFVALUE^2)} #LAMBDA
  else {sd <- sqrt(sd*COEFVALUE)} #GAMMA
  NEWOP <- cbind(OP,sd, OP$d/sd, ((OP$d)^2)/(sd^2))
  BIAS <- sum(NEWOP$`OP$d/sd`)/length(op.17$dobs)
  IMPRE <- (sum(NEWOP$`((OP$d)^2)/(sd^2)`)/length(OP$dobs))-BIAS^2
  ME <- mean(OP$d)
  MdAPE <- median(abs(OP$d/OP$dobs))
  print(ME)
  print(MdAPE)
  print(summary(OP))
}

SD(op.17[which(op.17$pred.type=="pop" & op.17$icen=="median"),], POLY = POLY, L=T,
COEFVALUE = 1.229329)
SD(op.17[which(op.17$pred.type=="post" & op.17$icen=="median"),], POLY = POLY, L=T,
COEFVALUE = 1.229329)

SD(op.57[which(op.17$pred.type=="pop" & op.17$icen=="median"),], POLY = POLY, L=T,
COEFVALUE = 1.229329)
SD(op.57[which(op.17$pred.type=="post" & op.17$icen=="median"),], POLY = POLY, L=T,
COEFVALUE = 1.229329)

#### FIGURES ####
tiff("17/Figure1.17.tiff", res = 400, width = 8, height = 5, units = "cm",pointsize
= 5)
par(mfrow=c(1,1))
plot(final.17, density = T, lwd = 0.75,cex.axis = 1)
dev.off()

tiff("17/Figure2.17.tiff", res = 400, width = 17, height = 8, units =
"cm",pointsize = 5)
par(mfrow=c(1,2))
plot(op.17, pred.type = "pop", icen = "median", x.stat = 0, y.stat = 0.85, cex.stat
= 1.5, cex.lab = 1.5, cex = 1.5,cex.axis = 1.5)
plot(op.17, pred.type = "post", icen = "median", x.stat = 0, y.stat = 0.85,
cex.stat = 1.5, cex.lab = 1.5, cex = 1.5,cex.axis = 1.5)
dev.off()

PROP <- cbind(c(" 0.05 ", "0.25", "0.50", "0.75", "0.95", "[0.05:0.95]"),
c(" 0.038 ", "0.202", "0.385", "0.634", "0.939", "0.901"))
par(mfrow=c(1,1))
tiff("17/Figure3.17.tiff", res = 400, width = 17, height = 10, units =
"cm",pointsize = 5)
VPC1 <- plot(sim.17, obs=op.17, binSize=3, log = F, cex.qlab = 1.5, cex.lab = 1.5,
x.qlab = 0.06, cex = 1.5, ylab = "Amikacin concentration (mg/L)", cex.axis = 1.5)
addtable2plot(90 ,90,PROP, bty="o",display.rownames=F,display.colnames=F,
hlines=TRUE,vlines=TRUE,title="Observation distribution", cex = 2)
dev.off()

```

1.2 Code Matlab® n°1 : Simulations de doses pour l'article : Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients

```
function AMKdosingVF
clear all

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%CONDITIONS INITIALES%%%%%%%%
%% matrices de covariables individuelles %%
% BSA des patients (Formule de Boyd) de 1.5 ± 2.5m2, pas de 0.1
BSAvec = [1.5:0.1:2.5];
bsa = [];
x= 0;
while (x < length(BSAvec));
    x = x+1;
    BSArepm = repmat(BSAvec(x),1,41);
    bsa = [bsa,BSArepm];
end
assignin('caller', 'bsa', bsa);

% CLCR (mL/min) de 10 ± 250mL/min, pas de 5
CLvec = [10:5:250];
clcr = [];
x=0;
while (x < length(BSAvec));
    x= x+1;
    clcr = [clcr,CLvec];
end
assignin('caller', 'clcr', clcr);

%%Cibles PK Étudiées %%
%PIC basÈ sur Cmax/MIC > 8-10
FOF64 = [];
FOF32 = [];
FOF16 = [];
%RES Cmin < 2.5mg/L
FOFres1 = []; %Res ± 24h
FOFres3 = []; %Res ± 48h
%AUC basÈ sur AUC/MIC > 75 (Drusano)
FOFAUC24_600 = [];
FOFAUC24_300 = [];
FOFAUC24_150 = [];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%% BOUCLE n°1 : ItÈration par patient %%%%%%%%%
%%%%%%%% 1 patient = 1 combinaison de CLCG et SC%%%%%%%%

npi = 0; % NiÈme patient

while (npi < (length(clcr)));
    npi = npi + 1

    bsai = bsa(npi);
    clcri = clcr(npi);

    %PIC
    OF64all = [];
    OF32all = [];
    OF16all = [];
    %RES
```

```

OFres1all = []; %Res + 24h
OFres3all = []; %Res + 48h
%AUC
OFAUC24_600all = [];
OFAUC24_300all = [];
OFAUC24_150all = [];

perf = 0.5; % durÈe de perfusion;
assignin('caller', 'perf', perf);

intervalle = 48;
assignin('caller', 'intervalle', intervalle);

pas = 0.1;
assignin('caller', 'pas', pas);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Boucle nœ2 itÈration par Dose%

ndi = 0; % NiÈme Dose

while (ndi < 91); % + changer en fonction du nombre de doses (= intervalle /
pas)
    ndi = ndi + 1;

    POSO = (500:50:5000); % + changer en fonction du nombre de doses voulu
    poso = POSO(ndi);

    Di = poso;
    %Di = tbwi.*poso;

    % valeur des paramÈtres PK
    % Points de support du modÈle : Modelisation3juillet/Runs/17,
    % colonnes CLR0, VW0, Proba

    NPS = 41; % Nb de points de support

    PARAM = [2.011279302    10.00585937 0.031419128
1.43005371    14.62597651 0.039638895
9.999072268    22.48632813 0.018129781
2.692236329    25.50976561 0.054510492
3.349072267    40.67382813 0.012709053
2.456591797    53.85742187 0.01595943
1.602148451    22    0.006105832
2.558642577    20.21289053 0.057197452
1.845678711    46.52441406 0.009184205
2.669970704    24.10351559 0.031089647
3.722949217    44.0078125    0.021731811
1.834082031    37.02343749 0.005214193
1.832226563    37.03515624 0.01524467
2.328564463    10.00585937 0.031904742
0.730078126    21.47265624 0.024540722
2.604101563    16.10546875 0.072448376
4.057861327    25.00585938 0.031084828
4.056005859    25.01757813 0.003376423
2.456591797    53.84570312 0.011182284
1.600292982    22    0.007418422
1.570605469    27.13281249 0.016325844
3.415869142    33.58398437 0.017879076
1.723681641    10.00585937 0.01350258
1.488964844    17.33593754 0.016819467
2.308154292    16.93164053 0.012455463
1.837792968    20.71093751 0.058198541
4.312060548    22.48632813 0.017984079
3.392675782    26.50000001 0.03017989
1.876757817    27.33203125 0.009947863

```



```

0.864599602 12.31445313 0.023548528
1.411035167 21.8828125 0.043053059
4.313916016 22.47460938 0.011090922
2.669970704 24.09179684 0.001826474
1.695385742 28.65332031 0.025326056
2.604101563 16.1171875 0.048676304
1.009326167 12.53710938 0.014833627
4.640478513 69.99414064 0.00909574
2.69038086 19.54492177 0.096737546
0.66328125 16.05859377 0.007165787
1.834082031 37.01171874 0.004057896
5.206396474 36.93554689 0.021204874];

CL = [];
CLR0 = [];
VD = [];
VW0 = [];
Q = [];
CONC = [];

tmp = (intervalle.*(1));% temps total en h
assignin('caller', 'tmp', tmp);

Temps = [0:pas:tmp]'; %vecteur temps total en h
assignin('caller', 'Temps', Temps);

D = [];
OF1 = [];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Boucle n°3 itÈration par Point de support%

ngrid = 0;

while (ngrid < NPS);
    ngrid = ngrid + 1;

    %PIC
    OF64pi = [];
    OF32pi = [];
    OF16pi = [];
    %RES
    OFres1pi = []; %Res ± 24h
    OFres3pi = []; %Res ± 48h
    %AUC
    OFAUC24_600pi = [];
    OFAUC24_300pi = [];
    OFAUC24_150pi = [];

    % valeur de Cl
    Clr0 = PARAM(ngrid,1);
    Cl = Clr0.*(clcri/73.6).^0.85); % Cl en L/h
    CLR0 = [CLR0,Clr0];
    assignin('caller', 'CLR0', CLR0);
    CL = [CL,Cl];
    assignin('caller', 'CL', CL);

    % valeur de V
    Vw0 = PARAM(ngrid,2);
    Vd = Vw0.*(bsai/1.93); %Vd en L
    VW0 = [VW0,Vw0];
    assignin('caller', 'VW0', VW0);
    VD = [VD,Vd];
    assignin('caller', 'VD', VD);

```



```

Cres1 = CONC(((1/pas)*24),:);
assignin('caller', 'Cres1', Cres1);
Cres3 = CONC(((1/pas)*48),:);
assignin('caller', 'Cres3', Cres3);
AUC24 = trapz(Temps(1:241), CONC(1:241,:)); %AUC 0-24h
assignin('caller', 'AUC24', AUC24);

PROB = PARAM(:,3);
assignin('caller', 'PROB', PROB);

FD64i = (C1 >= 64);
FD32i = (C1 >= 32);
FD16i = (C1 >= 16);
FDres1i = (Cres1 <= 2.5);
FDres3i = (Cres3 <= 2.5);
FDAUC24_600i = (AUC24 >= 600);
FDAUC24_300i = (AUC24 >= 300);
FDAUC24_150i = (AUC24 >= 150);

%ProbabilitÈ pour un point de support donnÈ
PROB64i = FD64i.*PROB';
PROB32i = FD32i.*PROB';
PROB16i = FD16i.*PROB';
PROBres1i = FDres1i.*PROB';
PROBres3i = FDres3i.*PROB';
PROBAUC_24_600i = FDAUC24_600i.*PROB';
PROBAUC_24_300i = FDAUC24_300i.*PROB';
PROBAUC_24_150i = FDAUC24_150i.*PROB';

%ProbabilitÈ pour une dose donnÈe
OF64i = sum(PROB64i);
OF32i = sum(PROB32i);
OF16i = sum(PROB16i);
OFres1i = sum(PROBres1i);
OFres3i = sum(PROBres3i);
OFAUC24_600i = sum(PROBAUC_24_600i) ;
OFAUC24_300i = sum(PROBAUC_24_300i) ;
OFAUC24_150i = sum(PROBAUC_24_150i) ;

D = [D,Di];

OF64pi = [OF64pi, OF64i];
OF32pi = [OF32pi, OF32i];
OF16pi = [OF16pi, OF16i];
OFres1pi = [OFres1pi,OFres1i];
OFres3pi = [OFres3pi,OFres3i];
OFAUC24_600pi = [OFAUC24_600pi, OFAUC24_600i] ;
OFAUC24_300pi = [OFAUC24_300pi, OFAUC24_300i] ;
OFAUC24_150pi = [OFAUC24_150pi, OFAUC24_150i] ;

% stockage des OF pour chaque Covariable et le vecteur de dose
OF64all = [OF64all, OF64pi];
assignin('caller', 'OF64all', OF64all);
OF32all = [OF32all, OF32pi];
assignin('caller', 'OF32all', OF32all);
OF16all = [OF16all, OF16pi];
assignin('caller', 'OF16all', OF16all);

OFres1all = [OFres1all, OFres1pi];
assignin('caller', 'OFres1all', OFres1all);
OFres3all = [OFres3all, OFres3pi];
assignin('caller', 'OFres3all', OFres3all);

OFAUC24_600all = [OFAUC24_600all, OFAUC24_600pi];
assignin('caller', 'OFAUC24_600all', OFAUC24_600all);
OFAUC24_300all = [OFAUC24_300all, OFAUC24_300pi];
assignin('caller', 'OFAUC24_300all', OFAUC24_300all);

```

```

OFAUC24_150all = [OFAUC24_150all, OFAUC24_150pi];
assignin('caller', 'OFAUC24_150all', OFAUC24_150all);

end% fin de la boucle des doses

FOF64 = [FOF64; OF64all];
assignin('caller', 'FOF64', FOF64);
FOF32 = [FOF32; OF32all];
assignin('caller', 'FOF32', FOF32);
FOF16 = [FOF16; OF16all];
assignin('caller', 'FOF16', FOF16);

FOFres1 = [FOFres1; OFres1all];
assignin('caller', 'FOFres1', FOFres1);
FOFres3 = [FOFres3; OFres3all];
assignin('caller', 'FOFres3', FOFres3);

FOFAUC24_600 = [FOFAUC24_600; OFAUC24_600all];
assignin('caller', 'FOFAUC24_600', FOFAUC24_600);
FOFAUC24_300 = [FOFAUC24_300; OFAUC24_300all];
assignin('caller', 'FOFAUC24_300', FOFAUC24_300);
FOFAUC24_150 = [FOFAUC24_150; OFAUC24_150all];
assignin('caller', 'FOFAUC24_150', FOFAUC24_150);

end % fin de la boucle des patients

function dy = AMK1diff(t, y, R, Cl, Vd);
dy = [R + (0.5/Vd).*y(2) - ((Cl+0.5)/Vd).*y(1); (0.5/Vd).*(y(1)-y(2))];

function dy = AMK2diff(t, y, Cl, Vd);
dy = [(0.5/Vd).*y(2) - ((Cl+0.5)/Vd).*y(1); (0.5/Vd).*(y(1)-y(2))];

```

1.3 Code Matlab® n°2 : Contrôle de l'atteinte des cibles PK/PD pour l'aricle :

Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to

optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients

```
% On ne cible que l'efficacité, on évalue ensuite le risque toxique
% Cette boucle sort un vecteur [Dose, Probabilité efficacité, Probabilité
Cres24<2.5, Probabilité Cres48<2.5] pour différentes valeurs de CMI et deux cibles
d'efficacité différentes.

TOLEff = 0.9;
OPTDOSE= [];

for z = 1:539
    z
    VEC = [];
    for x = 1:length(TOLEff)

        CMAX64 = min(find(FOF64(z,:)>=TOLEff(x)));
        CMAX32 = min(find(FOF32(z,:)>=TOLEff(x)));
        CMAX16 = min(find(FOF16(z,:)>=TOLEff(x)));
        AUC600 = min(find(FOFAUC24_600(z,:)>=TOLEff(x)));
        AUC300 = min(find(FOFAUC24_300(z,:)>=TOLEff(x)));
        AUC150 = min(find(FOFAUC24_150(z,:)>=TOLEff(x)));

        if isempty(CMAX64)==1;
            VEC = [VEC, 5.1, TOLEff(x),FOF64(z,91), FOFres1(z,91),FOFres3(z,91)];
        else
            VEC = [VEC, (POSO(CMAX64)/1000),TOLEff(x),FOF64(z,CMAX64),
FOFres1(z,CMAX64),FOFres2(z,CMAX64),FOFres3(z,CMAX64)];
        end

        if isempty(CMAX32)==1;
            VEC = [VEC, 5.1, TOLEff(x),FOF32(z,91), FOFres1(z,91),FOFres3(z,91)];
        else
            VEC = [VEC,
(POSO(CMAX32)/1000),TOLEff(x),FOF32(z,CMAX32),FOFres1(z,CMAX32),FOFres2(z,CMAX32),F
OFres3(z,CMAX32)];
        end

        if isempty(CMAX16)==1;
            VEC = [VEC, 5.1, TOLEff(x),FOF16(z,91), FOFres1(z,91),FOFres3(z,91)];
        else
            VEC = [VEC,
(POSO(CMAX16)/1000),TOLEff(x),FOF16(z,CMAX16),FOFres1(z,CMAX16),FOFres2(z,CMAX16),F
OFres3(z,CMAX16)];
        end

        if isempty(AUC600)==1;
            VEC = [VEC, 5.1, TOLEff(x),FOFAUC24_600(z,91),
FOFres1(z,91),FOFres3(z,91)];
        else
            VEC = [VEC, (POSO(AUC600)/1000),TOLEff(x),
FOFAUC24_600(z,AUC600),FOFres1(z,AUC600),FOFres2(z,AUC600),FOFres3(z,AUC600)];
        end
        if isempty(AUC300)==1;
            VEC = [VEC, 5.1, TOLEff(x),FOF32FOFAUC24_300(z,91),
FOFres1(z,91),FOFres3(z,91)];
        else
            VEC = [VEC, (POSO(AUC300)/1000),TOLEff(x),
FOFAUC24_300(z,AUC300),FOFres1(z,AUC300),FOFres2(z,AUC300),FOFres3(z,AUC300)];
        end
    end
end
```

```

    if isempty(AUC150)==1;
        VEC = [VEC, 5.1, TOLEff(x),FOFAUC24_150(z,91),
FOFres1(z,91),FOFres3(z,91)];
    else
        VEC = [VEC, (POSO(AUC150)/1000),TOLEff(x),
FOFAUC24_150(z,AUC150),FOFres1(z,AUC150),FOFres2(z,AUC150),FOFres3(z,AUC150)];
    end

end

OPTDOSE = [OPTDOSE, VEC'];

end

OPTDOSE = vertcat(COV, OPTDOSE);

```

1.4 Code Matlab® n°3 : Validation de l'algorithme posologique pour l'article

Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to

optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients

```

function AMKdosing2018VALIDATION_JUILLETVF
clear all

%%%%%CONDITIONS INITIALES%%%%%%%%
%% matrices de covariables (BSA; CLCR) et des paramètres PK estimés chez
%% 56 patients issus de la cohorte de validation

bsa = [2.09 1.64 2.05 2.29 1.77 1.91 2.13 1.98 2.19 2.18 1.46 1.95 2.19 2.16 2.32
1.82 1.98 2.16 2.09 2.56 2.00 1.52 2.16 1.74 1.98 2.24 1.97 1.98 1.80 2.12 2.19
2.16 1.95 2.13 2.01 1.71 1.81 1.59 2.21 2.02 1.98 2.52 2.27 1.49 2.26 1.75 2.16
1.91 1.95 1.71 1.97 3.92 2.60 1.61 1.79 1.72];
assignin('caller', 'bsa', bsa);
clcr = [96.80 119.43 139.0 78.58 45.41 202.31 96.91 102.47 122.02 302.07 11.24
25.99 57.20 294.84 104.51 40.91 44.08 141.56 45.33 72.87 216.57 46.17 97.54 73.60
61.15 54.51 28.80 35.01 142.77 27.88 111.85 147.53 124.21 64.42 98.39 79.28 68.87
179.71 135.34 66.16 18.20 111.80 139.30 42.50 40.40 136.70 118.70 223.10 22.10
113.30 111.90 116.90 169.70 165.30 71.20 77.10];
assignin('caller', 'clcr', clcr);
PVCBW = [73.8275 57.7150 71.6850 77.7950 64.5750 65.3850 81.3025 73.1575 79.1875
78.3300 48.5000 70.5900 79.1875 74.8350 82.8500 63.1600 72.3050 79.1775 74.2525
89.6750 69.7500 52.0000 82.3775 60.5100 68.8150 77.2750 69.0250 72.3050 62.8700
76.3950 81.7450 80.6700 73.3650 73.1950 71.2475 57.6600 67.5000 53.0000 80.8975
72.7425 68.8925 88.0950 84.3250 50.5000 76.6500 63.5000 78.3250 64.8900 69.7375
59.0000 68.0300 97.0000 90.4750 56.0000 61.9450 62.0000];

c10 = [1.185950 2.536770 1.875500 0.500928 4.179160 1.173800 2.292840 1.496700
2.681960 1.810270 2.668750 1.413100 1.296820 1.557630 2.458290 2.079960 3.840080
2.871730 3.941270 2.080590 0.621358 3.998350 4.187870 4.152430 2.833820 2.315570
2.698820 1.563410 5.242910 5.730590 4.148100 4.182290 3.776660 1.552340 2.731460
3.893490 5.688190 2.517430 3.007260 4.139680 5.737920 1.965990 5.442100 1.042760
4.169050 4.140870 2.060640 2.942520 7.792040 4.385510 5.314810 6.362970 4.378780
4.664750 2.082210 2.272650];
v0 = [11.85540 16.74530 13.98530 13.49810 22.73350 21.47220 17.78120 10.01500
10.61090 20.27170 22.84430 23.54370 23.73880 22.92090 16.27150 18.18460 17.67110
16.19360 17.48300 18.21520 15.88520 17.54060 22.75290 22.67450 16.14170 32.08420
18.45310 23.29020 28.92090 26.16130 20.51300 21.37670 17.14800 14.40400 15.44400
17.95080 36.18350 16.67100 15.96260 22.64630 26.16220 15.44770 35.93290 16.18380
34.29400 58.39550 39.53060 19.97390 26.65090 46.62250 32.10670 26.31230 46.67020
33.01240 18.23220 23.27730];

```

```

%%%Cibles PK Étudiées %%%
%%%      CMI = 8mg/L %%%
%PIC basÈ sur Cmax/MIC > 8-10
FOF64 = [];
%RES Cmin < 2.5mg/L
FOFres1 = []; %Res † 24h
FOFres3 = []; %Res † 48h
%AUC basÈ sur AUC/MIC > 75 (Drusano) et 150 (Kashuba)
FOFAUC24_600 = [];

% Doses proposÈes
PVPOS030 = PVCBW*30;
POS064_90 = [3600 2900 3600 3850 3000 3600 3600 3450 3800 4350 2400 3050 3600 4350
3950 2950 3300 3900 3450 4300 3800 2500 3750 2900 3350 3600 3250 3250 3300 3400
3800 3900 3400 3500 3450 2950 3050 3100 3850 3350 3200 4250 4050 2500 3700 3100
3800 3700 3050 3050 3500 3800 4550 3050 3050 2900];
POS0AUC_90 = [4050 4750 5100 3600 2450 5100 4050 4200 4850 5100 1500 2050 2900 5100
4400 2350 2550 5100 2650 3600 5100 2300 4200 3350 2950 2900 2250 2350 5100 2300
4550 5100 4950 3100 4200 3500 3200 5100 5100 3100 2000 4600 5100 2200 2650 5100
4850 5100 1950 4600 4500 4700 5100 5100 3200 3350];

PVPOS0all = vertcat(POS064_90,POS0AUC_90, PVPOS030);
assignin('caller', 'PVPOS0all', PVPOS0all);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Boucle n°1 : ItÈration par patient%
npi = 0; % NiÈme patient

while (npi < (length(clcr)));
%while (npi < 520);
    npi = npi + 1

    bsai = bsa(npi);
    clcri = clcr(npi);

    %PIC
    OF64all = [];
    %RES
    OFres1all = []; %Res † 24h
    OFres3all = []; %Res † 48h
    %AUC
    OFAUC24_600all = [];

    perf = 0.5; % durÈe de perfusion;
    assignin('caller', 'perf', perf);

    intervalle = 48;
    assignin('caller', 'intervalle', intervalle);

    pas = 0.1;
    assignin('caller', 'pas', pas);

    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    %Boucle n°2 itÈration par Dose%
    ndi = 0; % NiÈme shÈma posologique

    while (ndi < length(PVPOS0all(:,1)));
        ndi = ndi + 1;

        poso = PVPOS0all(ndi,npi);

        Di = poso;
        %Di = tbwl.*poso;

```

```

CL = [];
CLR0 = [];
VD = [];
VW0 = [];
Q = [];
CONC = [];

tmp = (intervalle.*(1));% temps total en h
assignin('caller', 'tmp', tmp);

Temps = [0:pas:tmp]'; %vecteur temps total en h
assignin('caller', 'Temps', Temps);

D = [];
OF1 = [];

%PIC
OF64pi = [];
%RES
OFres1pi = []; %Res ± 24h
OFres3pi = []; %Res ± 48h
%AUC
OFAUC24_600pi = [];

% valeur de Cl
Clr0 = cl0(npi);
Cl = Clr0.*(clcri/73.6).^0.85); % Cl en L.h-1
CLR0 = [CLR0,Clr0];
assignin('caller', 'CLR0', CLR0);
CL = [CL,Cl];
assignin('caller', 'CL', CL);

% valeur de V
Vw0 = v0(npi);
Vd = Vw0.*(bsai/1.93); %Vd en L
VW0 = [VW0,Vw0];
assignin('caller', 'VW0', VW0);
VD = [VD,Vd];
assignin('caller', 'VD', VD);

% vecteur temps

borne1 = perf;
assignin('caller', 'borne1', borne1);
borne2 = intervalle ;
assignin('caller', 'borne2', borne2);

tspan1 = [0:pas:borne1];
assignin('caller', 'tspan1', tspan1);
tspan2 = [borne1:pas:borne2];
assignin('caller', 'tspan2', tspan2);
tspantot = [0:pas:borne2];
assignin('caller', 'tspantot', tspantot);

% vecteur de conditions initiales pour comp1 et comp2

y0 = [0;0];
assignin('caller', 'y0', y0);

%paramÈtres de boucle

Q1 = [];
CONC1 = [];

dose = Di;

```



```

R = dose./perf; % dÈbit de perf en mg/h

[t, Y1] = ode45(@AMK1diff, tspan1, y0,[], R, Cl, Vd);
assignin('caller', 'Y1', Y1);

%conditions initiales pour diff2
y01 = Y1((1/pas).*(borne1)), :);
assignin('caller', 'y01', y01);
[t, Y2] = ode45(@AMK2diff, tspan2, y01,[], Cl, Vd);
assignin('caller', 'Y2', Y2);

Qi = [Y1((1:5),1);Y2((1:476),1)];
Q1 = [Q1;Qi];

CONCi = Qi./Vd;
CONC1 = [CONC1; CONCi];

Q = [Q, Q1];
assignin('caller', 'Q', Q);

CONC = [CONC, CONC1];
assignin('caller', 'CONC', CONC);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

C1 = CONC(((1/pas)*1),:);
assignin('caller', 'C1', C1);
Cres1 = CONC(((1/pas)*24),:);
assignin('caller', 'Cres1', Cres1);
Cres3 = CONC(((1/pas)*48),:);
assignin('caller', 'Cres3', Cres3);
AUC24 = trapz(Temps(1:241), CONC(1:241,:)); %AUC 0-24h !
assignin('caller', 'AUC24', AUC24);

PROB = 1;
assignin('caller', 'PROB', PROB);

FD64i = (C1 >= 64);
FDres1i = (Cres1 <= 2.5);
FDres3i = (Cres3 <= 2.5);
FDAUC24_600i = (AUC24 >= 600);

PROB64i = FD64i.*PROB';
PROBres1i = FDres1i.*PROB';
PROBres3i = FDres3i.*PROB';
PROBAUC_24_600i = FDAUC24_600i.*PROB';

OF64i = sum(PROB64i);
OFres1i = sum(PROBres1i);
OFres3i = sum(PROBres3i);
OFAUC24_600i = sum(PROBAUC_24_600i) ;

D = [D,Di];

OF64pi = [OF64pi, OF64i];
OFres1pi = [OFres1pi,OFres1i];
OFres3pi = [OFres3pi,OFres3i];
OFAUC24_600pi = [OFAUC24_600pi, OFAUC24_600i] ;

OF64all = [OF64all, OF64pi];
assignin('caller', 'OF64all', OF64all);

```

```

OFres1all = [OFres1all, OFres1pi];
assignin('caller', 'OFres1all', OFres1all);
OFres3all = [OFres3all, OFres3pi];
assignin('caller', 'OFres3all', OFres3all);
OFAUC24_600all = [OFAUC24_600all, OFAUC24_600pi];
assignin('caller', 'OFAUC24_600all', OFAUC24_600all);

end% fin de la boucle des doses

FOF64 = [FOF64; OF64all];
assignin('caller', 'FOF64', FOF64);
FOFres1 = [FOFres1; OFres1all];
assignin('caller', 'FOFres1', FOFres1);
FOFres3 = [FOFres3; OFres3all];
assignin('caller', 'FOFres3', FOFres3);
FOFAUC24_600 = [FOFAUC24_600; OFAUC24_600all];
assignin('caller', 'FOFAUC24_600', FOFAUC24_600);

end % fin de la boucle des patients

%%% DIAGNOSTIQUE : comparaison avec doses/poids
mean(FOF64)
mean(FOFAUC24_600)

mean(FOFres1)
mean(FOFres3)

mean(PVPOS0all')
std(PVPOS0all')

function dy = AMK1diff(t, y, R, Cl, Vd);
dy = [R + (0.5/Vd).*y(2) - ((Cl+0.5)/Vd).*y(1); (0.5/Vd).*(y(1)-y(2))];

function dy = AMK2diff(t, y, Cl, Vd);
dy = [(0.5/Vd).*y(2) - ((Cl+0.5)/Vd).*y(1); (0.5/Vd).*(y(1)-y(2))];

```

Tableau 9 : Dose initiale optimale recommandée d' amikacine basée sur la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et la surface corporelle individuelle et taux d' atteinte des cibles d' efficacité et de toxicité pour une CMI cible de 8 mg/L

CLCG (mL/min)	BSA (m2)	1.5		1.6		1.7		1.8		1.9		2		2.1		2.2		2.3		2.4		2.5	
		Targeted index	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8
10	Optimal dose (g)	2.4	1.5	2.55	1.55	2.7	1.65	2.85	1.7	3	1.75	3.15	1.8	3.3	1.9	3.6	1.95	3.75	2.05	3.9	2.1	3.75	2.05
	Target attainment (%)	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	92.39	92.01	92.39	92.01	91.47	92.01	91.47	92.01	93.28	92.01	93.28	92.01	93.28	92.01	93.28	92.01	93.28
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81
20	Optimal dose (g)	2.45	1.7	2.6	1.75	2.75	1.8	2.9	1.9	3.05	1.95	3.2	2	3.35	2.1	3.5	2.15	3.65	2.2	3.8	2.3	3.95	2.35
	Target attainment (%)	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81
30	Optimal dose (g)	2.45	1.95	2.6	2	2.75	2.05	2.9	2.1	3.1	2.15	3.25	2.25	3.4	2.3	3.55	2.35	3.7	2.4	3.85	2.5	4	2.55
	Target attainment (%)	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	6.84	10.29	6.84	10.29	3.93	10.29	3.93	10.29	1.81	10.29	1.81	10.29	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	1.81	1.81	1.81
40	Optimal dose (g)	2.5	2.2	2.65	2.25	2.8	2.3	2.95	2.35	3.1	2.4	3.25	2.45	3.4	2.5	3.55	2.6	3.7	2.65	3.9	2.7	4.05	2.75
	Target attainment (%)	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	13.31	18.18	13.31	17.27	10.29	13.31	10.29	13.31	10.29	13.31	10.29	13.31	10.29	10.29	13.31	10.29	6.84	10.29	6.84	10.29	4.72	10.29
50	Optimal dose (g)	2.55	2.5	2.7	2.5	2.85	2.55	3	2.6	3.15	2.65	3.3	2.7	3.45	2.75	3.6	2.8	3.75	2.85	3.9	2.9	4.05	2.95
	Target attainment (%)	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	4.72	4.72	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	44.42	53.17	22.64	44.42	18.18	44.42	17.27	22.64	15.09	18.18	13.31	17.27	13.31	15.09	10.29	13.31	10.29	6.84	10.29	4.72	10.29	1.81
60	Optimal dose (g)	2.55	2.8	2.7	2.85	2.85	2.85	3	2.9	3.2	2.9	3.35	2.95	3.5	2.95	3.65	3.05	3.8	3.1	3.95	3.15	4.1	3.2
	Target attainment (%)	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	10.29	10.29	10.29	6.84	4.72	4.72	4.72	4.72	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	63.27	63.27	62.03	58.89	58.89	58.89	58.89	53.17	58.89	44.42	58.89	17.27	58.89	15.09	43.15	13.31	10.29	6.84	10.29	13.31	10.29
70	Optimal dose (g)	2.6	3.15	2.75	3.15	2.9	3.2	3.05	3.2	3.2	3.25	3.35	3.25	3.5	3.25	3.65	3.3	3.8	3.3	3.95	3.35	4.1	3.45
	Target attainment (%)	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.98
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	6.84	6.84	4.72	4.72	4.72	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	1.81	1.81
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	64.62	63.27	64.62	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	60.13	63.27	58.89	60.13	58.89	60.13	42.24	58.89	36.88	13.31
80	Optimal dose (g)	2.65	3.5	2.8	3.5	2.95	3.5	3.1	3.55	3.25	3.55	3.4	3.55	3.6	3.7	3.6	3.85	3.6	4	3.65	4.15	3.65	3.65
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	13.31	10.29	13.31	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	4.72	4.72	4.72	4.72	4.72	4.72	1.81	4.72
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	74.15	64.62	64.62	64.62	64.62	63.27	63.27	64.62	63.27	63.27	63.27	63.27	60.13	63.27	58.89	60.13	58.89	60.13	42.24	58.89	36.88	13.31
90	Optimal dose (g)	2.65	3.8	2.8	3.8	2.95	3.85	3.1	3.85	3.25	3.85	3.4	3.9	3.6	3.9	3.75	3.9	3.9	3.95	4.05	3.95	4.2	3.95
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	45.79	13.31	36.88	13.31	25.42	10.29	13.31	10.29	13.31	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	4.72	8.17	4.72	4.72
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	76.6	64.62	74.15	64.62	74.15	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27
100	Optimal dose (g)	2.7	4.1	2.85	4.15	3	4.15	3.15	4.15	3.3	4.2	3.45	4.2	3.6	4.2	3.75	4.2	3.9	4.25	4.05	4.25	4.2	4.25
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	59.22	15.09	57.95	13.31	45.79	13.31	38.28	13.31	35.09	10.29	25.42	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	88.69	73.16	80.49	67.34	76.68	64.62	74.15	64.62	74.15	64.62	71.44	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27
110	Optimal dose (g)	2.75	4.4	2.9	4.45	3.05	4.45	3.2	4.45	3.35	4.5	3.5	4.5	3.65	4.5	3.8	4.55	3.95	4.55	4.1	4.55	4.25	4.6
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	36.88	63.27	36.88	57.95	35.09	50.33	25.42	45.79	13.31	38.28	13.31	38.28	13.31	28.61	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	74.15	88.69	74.15	87.77	74.15	80.49	74.15	78.04	70.44	74.15	70.44	74.15	70.44	71.44	70.44	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	64.62
120	Optimal dose (g)	2.75	4.75	2.9	4.75	3.05	4.75	3.2	4.8	3.35	4.8	3.5	4.8	3.65	4.8	3.8	4.85	3.95	4.85	4.1	4.85	4.3	4.9
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	53.51	63.27	48.06	63.27	42.6	61.09	36.88	57.95	35.09	47.03	35.09	44	25.42	38.28	25.42	38.28	10.29	28.61	10.29	13.48	10.29
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	76.6	92.99	74.15	92.99	74.15	88.69	74.15	87.77	74.15	82.17	71.44	78.04	71.44	74.15	70.44	71.44	70.44	71.44	70.44	64.62	64.62
130	Optimal dose (g)	2.8	>5	2.95	>5	3.1	>5	3.25	>5	3.4	>5	3.55	>5	3.7	>5	3.85	>5	4	>5	4.15	>5	4.3	>5
	Target attainment (%)	92.01	88.8	92.01	88.8	92.01	88.8	92.01	88.8	92.01	88.8	92.01	88.8	92.01	88.8	92.01	86.63	92.01	86.63	92.01	86.63	92.01	86.63
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	64.62	60.13	63.27	56.71	63.27	56.71	63.27	49.08	62.36	45.79	61.09	38.28	53.47	38.28	47.03	38.28	38.28	28.61	38.28	28.61	28.61	28.61
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	79.14	92.99	79.14																		

160	Optimal dose (g)	2.9	>5	3.05	>5	3.2	>5	3.35	>5	3.5	>5	3.65	>5	3.8	>5	3.95	>5	4.1	>5	4.25	>5	4.4	>5
	Target attainment (%)	93.28	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55
	Cmin 24.52.5 mg/L (%)	71.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27
170	Optimal dose (g)	2.9	>5	3.05	>5	3.2	>5	3.35	>5	3.5	>5	3.65	>5	3.8	>5	3.95	>5	4.1	>5	4.25	>5	4.4	>5
	Target attainment (%)	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99
180	Optimal dose (g)	2.95	>5	3.1	>5	3.25	>5	3.4	>5	3.55	>5	3.7	>5	3.85	>5	4	>5	4.15	>5	4.3	>5	4.45	>5
	Target attainment (%)	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	80.97	70.44	78.44	70.44	71.44	64.62	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	63.71	61.09
190	Optimal dose (g)	3	>5	3.15	>5	3.3	>5	3.45	>5	3.6	>5	3.75	>5	3.9	>5	4.05	>5	4.2	>5	4.35	>5	4.5	>5
	Target attainment (%)	91.47	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	93.28	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	77.84
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	85.32	70.44	78.44	70.44	77.08	70.44	77.08	70.44	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62
200	Optimal dose (g)	3	>5	3.15	>5	3.3	>5	3.45	>5	3.6	>5	3.75	>5	3.9	>5	4.05	>5	4.2	>5	4.35	>5	4.5	>5
	Target attainment (%)	91.47	80.55	91.47	80.55	93.28	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	80.55	92.01	77.84
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	92.07	71.44	83.68	71.44	78.44	70.44	78.44	70.44	77.08	70.44	70.44	70.44	70.44	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62
210	Optimal dose (g)	3.05	>5	3.2	>5	3.35	>5	3.5	>5	3.65	>5	3.8	>5	3.95	>5	4.1	>5	4.25	>5	4.4	>5	4.55	>5
	Target attainment (%)	91.47	100	91.47	100	93.28	100	93.28	72.39	93.28	69.1	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42
	Cmin 24.52.5 mg/L (%)	92.07	72.79	92.07	71.44	83.68	71.44	78.44	70.44	78.44	70.44	77.08	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44
220	Optimal dose (g)	3.1	>5	3.2	>5	3.35	>5	3.5	>5	3.65	>5	3.8	>5	3.95	>5	4.1	>5	4.25	>5	4.4	>5	4.55	>5
	Target attainment (%)	91.47	59.42	91.47	59.42	91.47	59.42	91.47	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	59.42	92.01	41.59
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	92.07	77.01	92.07	74.47	89.62	72.79	80.97	71.44	78.44	71.44	78.44	70.44	77.08	70.44	74.41	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44
230	Optimal dose (g)	3.1	>5	3.25	>5	3.4	>5	3.55	>5	3.7	>5	3.85	>5	4	>5	4.15	>5	4.3	>5	4.45	>5	4.6	>5
	Target attainment (%)	91.47	41.59	91.47	41.59	91.47	41.59	91.47	41.59	93.28	41.59	93.28	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	92.07	83.68	92.07	78.44	89.62	78.44	89.62	78.44	80.97	73.12	78.44	71.44	78.44	77.08	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44
240	Optimal dose (g)	3.15	>5	3.3	>5	3.45	>5	3.6	>5	3.75	>5	3.9	>5	4.05	>5	4.2	>5	4.35	>5	4.5	>5	4.65	>5
	Target attainment (%)	91.47	41.59	91.47	41.59	91.47	41.59	91.47	41.59	93.28	41.59	93.28	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	92.99	87.77	92.07	83.68	92.07	80.97	92.07	78.44	87.99	78.44	78.44	78.44	78.44	77.08	78.44	74.41	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44
250	Optimal dose (g)	3.2	>5	3.3	>5	3.45	>5	3.6	>5	3.75	>5	3.9	>5	4.05	>5	4.2	>5	4.35	>5	4.5	>5	4.65	>5
	Target attainment (%)	92.99	41.59	91.47	41.59	91.47	41.59	91.47	41.59	93.28	41.59	93.28	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	41.59	92.01	40.35
	Cmin 48.52.5 mg/L (%)	92.99	92.07	92.99	92.07	92.07	83.68	92.07	80.97	89.62	77.08	85.27	78.44	77.08	78.44	77.08	78.44	76.09	77.08	74.41	76.09	74.41	76.09

Table S1: Optimal initial amikacin dosing recommendations based on CLCG and BSA with associated efficacy and safety Target attainment rates assuming a MIC value of 8 mg/L

Legend: BSA, Body Surface Area; C_{min}, Creatinine clearance estimated by Cockcroft & Gault equation; MIC, bacterial minimal inhibitory concentration; C_{max}/MIC ≥ 8, probability of amikacin maximal plasma concentration over MIC ratio ≥ 8; AUC/MIC ≥ 75, probability of amikacin daily area under the curve over MIC ratio ≥ 75; C_{min} 24.52.5mg/L, amikacin plasma concentration at 24h ± 2.5 mg/L probability; C_{min} 48, amikacin plasma concentration at 48h ± 2.5 mg/L probability.

Tableau 10 : Dose initiale optimale recommandée d' amikacine basée sur la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et la surface corporelle individuelle et taux d' atteinte des cibles d' efficacité et de toxicité pour une CMI cible de 4 mg/L

CLCG(ml/min)	BSA(m2)	1.5		1.6		1.7		1.8		1.9		2		2.1		2.2		2.3		2.4		2.5		
		Targeted index	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75
10	Optimal dose (g)	1.2	0.75	1.3	0.8	1.35	0.85	1.45	0.85	1.5	0.9	1.6	0.9	1.65	0.95	1.75	1	1.8	1	1.9	1.05	1.95	1.05	
	Target attainment (%)	92.01	90.27	92.01	92.39	92.01	94.56	92.01	92.39	92.01	92.39	92.01	91.47	92.01	93.28	92.01	94.2	92.01	93.28	92.01	93.28	92.01	93.28	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	0	1.81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81
20	Optimal dose (g)	1.25	0.85	1.3	0.9	1.4	0.9	1.45	0.95	1.55	1	1.6	1	1.7	1.05	1.75	1.1	1.85	1.1	1.9	1.15	2	1.2	
	Target attainment (%)	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	6.84	14.21	6.84	10.29	3.93	10.29	1.81	10.29	1.81	10.29	1.81	10.29	1.81	10.29	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	1.81	1.81
30	Optimal dose (g)	1.25	1	1.3	1	1.4	1.05	1.45	1.05	1.55	1.1	1.65	1.15	1.7	1.15	1.8	1.2	1.85	1.2	1.95	1.25	2	1.3	
	Target attainment (%)	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	18.18	58.89	18.18	58.89	13.3	44.42	13.3	44.42	13.3	44.42	10.29	18.18	10.29	16	10.29	16	10.29	13.3	10.29	13.3	6.84	10.29	
40	Optimal dose (g)	1.25	1.1	1.35	1.15	1.4	1.15	1.5	1.2	1.55	1.2	1.65	1.25	1.7	1.25	1.8	1.3	1.85	1.35	1.95	1.35	2.05	1.4	
	Target attainment (%)	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	10.29	10.29	4.72	10.29	4.72	6.84	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	63.27	63.27	63.27	58.89	63.27	58.89	63.27	44.42	63.27	39.96	60.13	17.27	60.13	13.3	58.89	13.3	53.44	13.3	48.87	13.3	48.87	
50	Optimal dose (g)	1.3	1.25	1.35	1.25	1.45	1.3	1.5	1.3	1.6	1.35	1.65	1.35	1.75	1.4	1.8	1.4	1.9	1.45	1.95	1.45	2.05	1.5	
	Target attainment (%)	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	4.72	10.29	4.72	10.29	4.72	10.29	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	4.72	1.81	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	64.62	67.34	64.62	64.62	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	63.27	60.13	63.27	60.13	63.27	58.89	63.27	58.89	63.27	52.16	63.27	
60	Optimal dose (g)	1.3	1.4	1.35	1.45	1.45	1.45	1.5	1.45	1.6	1.45	1.7	1.5	1.75	1.5	1.85	1.55	1.9	1.55	2	1.6	2.05	1.6	
	Target attainment (%)	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	92.98	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	40.07	25.42	25.42	13.3	13.3	13.3	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	10.29	4.72	10.29	4.72	10.29	4.72	6.84	1.81	4.72	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	70.44	71.44	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	70.44	63.27	64.62	63.27	58.89	63.27	52.16	63.27	42.24	
70	Optimal dose (g)	1.3	1.6	1.4	1.6	1.45	1.6	1.55	1.6	1.65	1.7	1.65	1.7	1.65	1.75	1.65	1.85	1.65	1.9	1.65	2	1.7	2.05	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	45.79	50.33	40.07	40.07	38.28	28.61	38.28	28.61	38.28	28.61	38.28	28.61	38.28	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	88.69	80.49	87.77	78.44	82.17	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	
80	Optimal dose (g)	1.35	1.75	1.4	1.75	1.5	1.75	1.55	1.75	1.65	1.8	1.7	1.8	1.8	1.8	1.85	1.8	1.95	1.8	2	1.85	2.1	1.85	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	57.95	63.27	57.95	62	45.79	53.47	40.07	45.79	38.28	38.28	28.61	38.28	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	28.61	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	88.69	92.99	87.77	92.99	86.13	87.77	82.17	86.13	78.04	83.68	75.5	75.5	75.5	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	74.15	
90	Optimal dose (g)	1.35	1.9	1.4	1.9	1.5	1.95	1.55	1.95	1.65	1.95	1.7	1.95	1.8	1.95	1.9	1.95	1.95	2	2.05	2	2.1	2.1	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	64.62	63.27	64.62	63.27	63.27	53.47	63.27	53.47	61.09	50.18	53.47	45.79	50.18	38.28	38.28	38.28	38.28	38.28	28.61	28.61	28.61	28.61	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	87.77	92.99	87.77	92.99	87.77	92.99	87.77	92.99	87.77	86.13	83.68	83.68	81.15	77.19	75.5	77.19	74.15	
100	Optimal dose (g)	1.35	2.05	1.45	2.1	1.5	2.1	1.6	2.1	1.65	2.1	1.75	2.1	1.8	2.1	1.9	2.1	1.95	2.15	2.05	2.15	2.1	2.15	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	70.44	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	64.62	63.27	61.09	58.92	63.27	50.18	53.47	50.18	50.18	41.42	41.42	41.42	41.42		
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	94.47	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	87.77	92.99	87.77	92.99	87.77	92.99	83.68		
110	Optimal dose (g)	1.4	2.2	1.45	2.25	1.55	2.25	1.6	2.25	1.7	2.25	1.75	2.25	1.85	2.25	1.9	2.3	2	2.3	2.05	2.3	2.15	2.3	
	Target attainment (%)	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	71.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	70.44	63.27	64.62	63.27	64.62	61.09	63.27	64.62	61.09	63.27	64.62	61.09	50.18	53.47	50.18	47.14	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	87.77	
120	Optimal dose (g)	1.4	2.4	1.45	2.4	1.55	2.4	1.6	2.4	1.7	2.4	1.75	2.4	1.85	2.4	1.9	2.45	2	2.45	2.05	2.45	2.15	2.45	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	78.44	64.62	75.4	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	63.27	64.62	63.27	64.62	61.09	64.62	64.62</						

160	Optimal dose (g)	1.45	2.95	1.55	3	1.7	3	1.75	3	1.85	3	1.9	3	2	3.05	2.05	3.05	2.15	3.05	2.2	3.05
	Target attainment (%)	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	92.07	71.44	92.07	70.44	83.68	70.44	78.44	70.44	78.44	70.44	77.08	70.44	64.62	74.41	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	70.44
170	Optimal dose (g)	1.45	3.1	1.55	3.15	1.7	3.15	1.75	3.15	1.85	3.15	1.9	3.15	2	3.2	2.05	3.2	2.15	3.2	2.2	3.2
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	92.99	72.79	92.07	71.44	89.62	70.44	83.68	70.44	78.44	70.44	78.44	70.44	64.62	74.41	64.62	70.44	64.62	70.44	64.62	70.44
180	Optimal dose (g)	1.5	3.25	1.55	3.25	1.7	3.3	1.8	3.3	1.85	3.3	1.95	3.3	2	3.3	2.1	3.35	2.15	3.35	2.25	3.35
	Target attainment (%)	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	94.47	78.44	94.47	74.47	92.07	71.44	89.62	70.44	83.68	70.44	78.44	70.44	70.44	78.44	77.08	64.62	76.09	64.62	74.41	64.62
190	Optimal dose (g)	1.5	3.4	1.6	3.4	1.75	3.45	1.8	3.45	1.9	3.45	1.95	3.45	2.05	3.45	2.1	3.45	2.2	3.45	2.25	3.5
	Target attainment (%)	91.47	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	94.47	80.97	94.47	78.44	92.07	77.08	92.07	70.44	89.62	70.44	83.68	70.44	78.44	70.44	78.44	70.44	77.08	64.62	76.09	64.62
200	Optimal dose (g)	1.5	3.55	1.6	3.55	1.75	3.55	1.8	3.6	1.9	3.6	1.95	3.6	2.05	3.6	2.1	3.6	2.2	3.6	2.25	3.65
	Target attainment (%)	91.47	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	94.47	83.68	94.47	80.97	94.47	78.44	92.07	77.08	92.07	70.44	89.62	70.44	80.97	74.41	78.44	70.44	78.44	70.44	78.44	70.44
210	Optimal dose (g)	1.55	3.7	1.6	3.7	1.75	3.7	1.85	3.7	1.9	3.75	2	3.75	2.05	3.75	2.15	3.75	2.2	3.75	2.3	3.75
	Target attainment (%)	91.47	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	94.47	85.32	94.47	83.68	94.47	78.44	92.07	77.08	92.07	70.44	89.62	70.44	80.97	74.41	78.44	70.44	78.44	70.44	78.44	70.44
220	Optimal dose (g)	1.55	3.8	1.6	3.85	1.75	3.85	1.85	3.85	1.9	3.85	2	3.85	2.05	3.9	2.15	3.9	2.2	3.9	2.3	3.9
	Target attainment (%)	91.47	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	96.83	92.07	96.83	85.32	94.47	80.97	94.47	78.44	93.56	78.44	93.56	77.08	92.07	76.09	89.62	74.41	80.97	74.41	78.44	70.44
230	Optimal dose (g)	1.55	3.95	1.65	3.95	1.8	4	1.85	4	1.95	4	2	4	2.1	4.05	2.15	4.05	2.25	4.05	2.3	4.05
	Target attainment (%)	91.47	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	96.83	92.07	96.83	85.32	94.47	80.97	94.47	78.44	93.56	78.44	93.56	77.08	92.07	76.09	89.62	74.41	80.97	74.41	78.44	70.44
240	Optimal dose (g)	1.6	4.1	1.65	4.1	1.8	4.1	1.9	4.15	1.95	4.15	2.05	4.15	2.1	4.15	2.2	4.15	2.25	4.15	2.35	4.2
	Target attainment (%)	92.39	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	96.83	92.07	96.83	92.07	96.83	83.68	94.47	80.97	94.47	78.44	93.56	78.44	93.56	76.09	89.62	74.41	80.97	74.41	78.44	70.44
250	Optimal dose (g)	1.6	4.25	1.65	4.25	1.8	4.25	1.9	4.3	1.95	4.3	2.05	4.3	2.1	4.3	2.2	4.3	2.25	4.3	2.35	4.3
	Target attainment (%)	92.39	92.25	92.28	92.25	92.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25
	Cmin 24 ± 2.5 mg/L (%)	96.83	92.07	96.83	92.07	96.83	89.62	96.83	80.97	94.47	80.97	94.47	78.44	93.56	78.44	93.56	76.09	89.62	74.41	78.44	70.44

Table S2: Optimal initial amikacin dosing recommendations based on CLCG and BSA with associated efficacy and safety target attainment rates assuming a MIC value of 4 mg/L

Legend: BSA, Body Surface Area; C_{min} , Creatinine clearance estimated by Cockcroft & Gault equation; MIC, bacterial minimal inhibitory concentration; $C_{max}/MIC \geq 8$, probability of amikacin maximal plasma concentration over MIC ratio ≥ 8 ; $AUC/MIC \geq 7.5$, probability of amikacin daily area under the curve over MIC ratio ≥ 7.5 ; $C_{min} 24 \pm 2.5$ mg/L, amikacin plasma concentration at 24h ± 2.5 mg/L probability; Cmin 48, amikacin plasma concentration at 48h ± 2.5 mg/L probability.

Tableau 11 : Dose initiale optimale recommandée d' amikacine basée sur la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et la surface corporelle individuelle et taux d' atteinte des cibles d' efficacité et de toxicité pour une CMI cible de 2 mg/L

CLCG(mL/min)	BSA (m ²)	1.5		1.6		1.7		1.8		1.9		2		2.1		2.2		2.3		2.4		2.5		
		Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	Cmax/MIC ≥ 8	AUC/MIC ≥ 75	
10	Optimal dose (g)	0.6	0.5	0.65	0.5	0.7	0.5	0.75	0.5	0.75	0.5	0.8	0.5	0.85	0.5	0.9	0.5	0.95	0.5	0.95	0.55	0.5	0.55	
	Target attainment (%)	92.01	99.09	92.01	99.09	92.01	99.09	92.01	99.09	92.01	96.38	92.01	96.38	92.01	96.38	92.01	94.2	92.01	93.28	92.01	96.38	92.01	93.28	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	1.81	0	0	0	0	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	3.93	6.84	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	7.75	1.81	4.84	1.81	4.84	1.81	4.84	1.81	4.84	1.81	4.84	1.81	1.81	1.81	2.72	
20	Optimal dose (g)	0.65	0.5	0.65	0.5	0.7	0.5	0.75	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.85	0.55	0.9	0.55	0.95	0.55	0.95	0.6	1	0.6	
	Target attainment (%)	92.01	97.28	92.01	97.28	92.01	92.44	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	1.81	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	19.45	58.89	19.45	58.89	18.18	58.89	14.21	58.89	11.2	58.89	10.29	58.89	10.29	49.98	10.29	41.23	10.29	41.23	10.29	19.45	6.84	19.45	
30	Optimal dose (g)	0.65	0.5	0.65	0.5	0.7	0.55	0.75	0.55	0.8	0.55	0.85	0.6	0.85	0.6	0.9	0.6	0.95	0.6	1	0.65	1	0.65	
	Target attainment (%)	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	92.44	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	10.29	14.21	10.29	14.21	6.84	10.29	4.72	10.29	1.81	10.29	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	6.84	1.81	1.81	1.81	1.81	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	65.99	77.52	65.99	77.52	63.27	74.15	63.27	74.15	60.13	73.16	58.89	65.99	58.89	65.99	53.44	65.99	39.96	65.99	18.18	63.27	16	63.27	
40	Optimal dose (g)	0.65	0.55	0.7	0.6	0.7	0.6	0.75	0.6	0.8	0.6	0.85	0.65	0.85	0.65	0.9	0.65	0.95	0.7	1	0.7	1.05	0.7	
	Target attainment (%)	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	40.98	53.44	13.3	43.15	13.3	40.98	10.29	29.52	10.29	29.52	10.29	10.29	10.29	6.84	10.29	6.84	10.29	4.72	1.81	10.29	1.81	10.29	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	81.41	92.99	76.6	88.69	74.15	84.72	74.15	84.72	73.16	83.09	64.62	74.15	64.62	74.15	63.27	74.15	63.27	74.15	63.27	73.16	63.27	73.16	
50	Optimal dose (g)	0.65	0.65	0.7	0.65	0.75	0.65	0.75	0.65	0.8	0.7	0.85	0.7	0.9	0.7	0.9	0.7	0.95	0.75	1	0.75	1.05	0.75	
	Target attainment (%)	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	92.98	92.01	90.27	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	63.27	63.27	63.27	63.27	48.87	63.27	40.98	63.27	28.61	43.15	16.5	40.98	10.29	40.98	10.29	29.52	10.29	17.41	10.29	17.41	10.29	14.39	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	92.99	92.99	92.99	88.69	92.99	88.69	92.99	86.13	92.99	74.15	88.69	92.99	74.15	88.69	74.15	88.69	74.15	88.69	74.15	88.69	86.13	
60	Optimal dose (g)	0.65	0.7	0.7	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.8	0.75	0.85	0.75	0.9	0.75	0.95	0.8	0.95	0.8	1	0.8	1.05	0.8	
	Target attainment (%)	92.01	90.08	92.01	95.16	92.01	95.16	92.01	90.98	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.98	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.27	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	64.62	64.62	64.62	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	63.27	53.26	63.27	44.12	63.27	28.61	52.01	28.61	46.29	13.48	44.12	13.48	42.33	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	88.69	92.99	88.69	92.99	86.13	92.99	86.13	92.99	81.15	92.99	81.15	92.99	
70	Optimal dose (g)	0.65	0.8	0.7	0.8	0.75	0.8	0.8	0.8	0.8	0.85	0.85	0.9	0.85	0.95	0.85	0.95	0.85	0.95	0.85	1	0.85	1.05	0.9
	Target attainment (%)	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	95.16	92.01	92.98	92.01	90.08	92.01	92.98	92.01	92.98	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	70.44	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	56.55	63.27	53.26	63.27	44.12	63.27	41.42	53.26	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	94.47	94.47	94.47	92.99	94.47	92.99	94.47	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	87.77	92.99
80	Optimal dose (g)	0.7	0.9	0.7	0.9	0.75	0.9	0.8	0.9	0.85	0.9	0.85	0.9	0.9	0.95	0.9	1	0.95	0.9	1	0.95	1.05	0.95	
	Target attainment (%)	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.98	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	79.8	70.44	75.4	70.44	70.44	70.44	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	96.83	94.47	96.83	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	92.99	
90	Optimal dose (g)	0.7	0.95	0.7	0.95	0.75	1	0.8	1	0.85	1	0.85	1	0.9	1	0.95	1	1	1	1.05	1	1.05	1	
	Target attainment (%)	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	95.16	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	83.68	71.44	83.68	70.44	81.15	70.44	70.44	70.44	70.44	70.44	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	94.47	94.47	94.47	92.99	94.47	94.47	
100	Optimal dose (g)	0.7	1.05	0.75	1.05	0.75	1.05	0.8	1.05	0.85	1.05	0.9	1.05	0.9	1.05	0.95	1.05	1	1.1	1.05	1.1	1.05	1.1	
	Target attainment (%)	93.28	92.25	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	92.01	92.25	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.07	77.08	87.77	71.44	83.68	70.44	81.15	70.44	70.44	70.44	77.08	70.44	70.44	70.44	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	64.62	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	96.83	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	94.47	
110	Optimal dose (g)	0.7	1.1	0.75	1.15	0.8	1.15	0.8	1.15	0.85	1.15	0.9	1.15	0.95	1.15	0.95	1.15	1	1.15	1.05	1.15	1.1	1.15	
	Target attainment (%)	93.28	92.25	93.28	92.25	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	90.08	92.01	90.08	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	92.99	81.15	92.07	77.7	83.68	74.41	81.15	70.44	78.44	70.44	78.44	70.44	74.41	70.44	74.41	70.44	70.44	64.62	70.44	64.62	64.62	64.62	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	100	96.83	99.28	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	94.47	94.47	
120	Optimal dose (g)	0.7	1.2	0.75	1.2	0.8	1.2	0.8	1.2	0.85	1.2	0.9	1.2	0.95	1.2	0.95	1.25	1	1.25	1.05	1.25	1.1	1.25	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	93.28	92.25	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	94.47	83.68	94.47	81.15	92.07	78.44	92.07	77.7	83.68	74.41	81.15	74.41	74.41	74.41	74.41	70.44	76.09	70.44	74.41	70.44	70.44	64.62	
	Cmin 48 ≤ 2.5 mg/L (%)	100	96.83	100	96.83	99.28	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	96.83	94.47	96.83	
130	Optimal dose (g)	0.7	1.3	0.75	1.3	0.8	1.3	0.85	1.3	0.85	1.3	0.9	1.3	0.95	1.3	1	1.3	1	1.3	1.05	1.3	1.1	1.3	
	Target attainment (%)	92.01	92.25	93.28	92.25	93.28	92.25	93.28	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	92.01	92.25	
	Cmin 24 ≤ 2.5 mg/L (%)	94.47	85.32	94.47	83.68	94.47	78.44	92.07	78.44	92.07	77.7	83.68	74.41	81.										

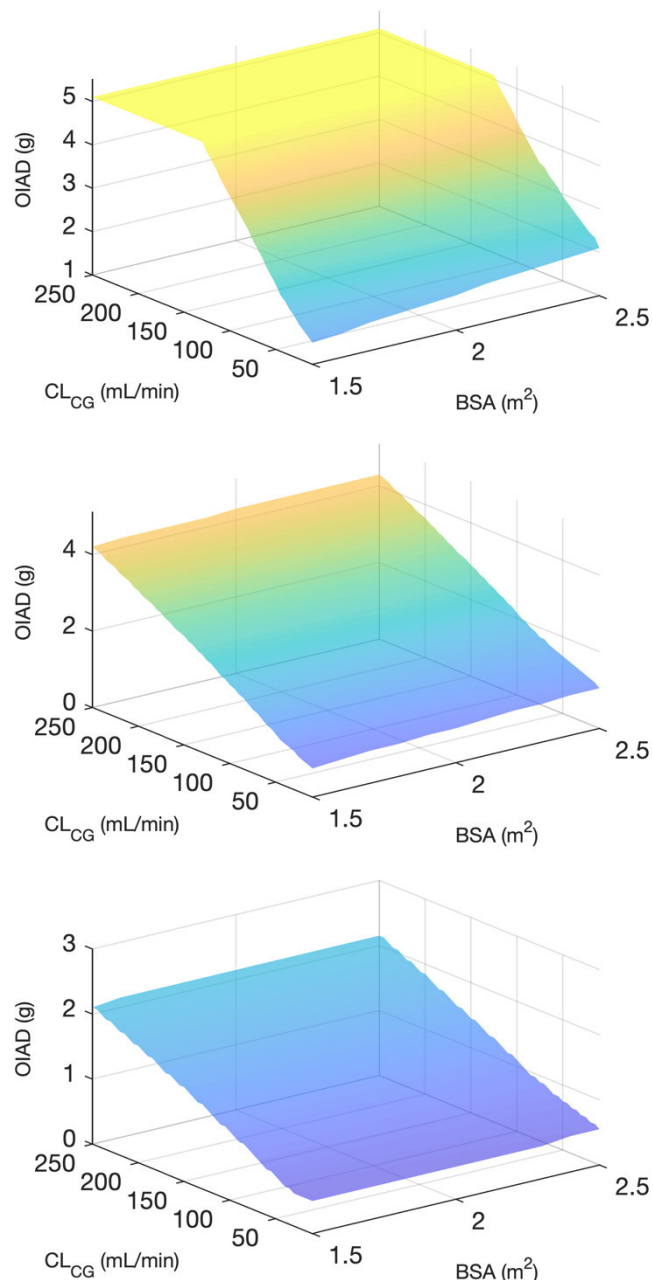


Figure 20 Evolution of optimal amikacin dose targeting $AUC_{0-24h}/MIC \geq 75$ according to different values of MICs (8, 4 and 2 mg/L), body surface area and creatinine clearance estimated by Cockcroft & Gault formula.

Legend: Top panel, MIC = 8 mg/L; center panel, MIC = 4 mg/L, bottom panel, MIC = 2 mg/L.

BSA, Body Surface Area; CL_{CG} , Creatinine clearance estimated by Cockcroft & Gault equation;

MIC, bacterial minimal inhibitory concentration; $AUC_{0-24h}/MIC \geq 75$, amikacin daily area under the curve over MIC ratio ≥ 75 .

1.5 Données supplémentaires de l'article : Lung Pharmacokinetics of Tobramycin by intravenous and nebulized dosing in a mechanically ventilated healthy ovine model.

Population Pharmacokinetic Modelling

To describe tobramycin concentrations, various compartmental models were developed with the Nonparametric Adaptive Grid (NPAG) algorithm within the freely available Pmetrics software package for R (Los Angeles, CA). (1, 2) Distribution and elimination parameters were modelled as first-order processes. Discrimination between different models used comparison of the $-2 \log$ likelihood ($-2LL$). Error = $SD * \gamma$ was the structure of the error model, where SD is standard deviation of each observed concentration, and γ is the unexplained process noise related to the observed concentrations. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Goodness-of-fit was assessed by linear regression, with an observed-predicted plot, coefficients of determination, and log-likelihood values. Predictive performance was evaluated based on mean prediction error (bias) and the mean bias-adjusted squared prediction error (imprecision) of the population and individual prediction models. The internal validity of the population pharmacokinetic model was assessed by the bootstrap resampling method ($n=1000$) and normalized prediction distribution errors (NPDE). (3) Using a visual predictive check (VPC) method, parameters obtained from the bootstrap method were plotted with the observed concentrations. NPDE plots were examined for normal distribution characteristics and trends in the data errors.

Using the posterior parameter estimates from the final model, area under the concentration time curve (AUC) was calculated in the plasma, epithelial lining fluid

(ELF) and interstitial fluid (ISF) compartments. Drug penetration into ELF and ISF of lung was then estimated relative to AUC of the central (plasma) compartment.

References

1. **Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW.** 2012. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit* **34**:467-476.
2. **Tatarinova T, Neely M, Bartroff J, van Guilder M, Yamada W, Bayard D, Jelliffe R, Leary R, Chubatiuk A, Schumitzky A.** 2013. Two general methods for population pharmacokinetic modeling: non-parametric adaptive grid and non-parametric Bayesian. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* **40**:189-199.
3. **Mentre F, Escolano S.** 2006. Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* **33**:345-367.