



HAL
open science

Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques : atteinte des concentrations cibles et variabilité

Constance Chevrier

► **To cite this version:**

Constance Chevrier. Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques : atteinte des concentrations cibles et variabilité. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02183069

HAL Id: dumas-02183069

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02183069>

Submitted on 15 Jul 2019

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.

MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 5 Juillet 2019

Par M^{elle} CHEVRIER Constance
Née le 28 Octobre 1989

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES BETA-
LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES :
ATTEINTE DES CONCENTRATIONS CIBLES ET VARIABILITE.**

THÈSE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane Honoré

Membres : Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou (Directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Lionel Velly

Madame le Docteur Hélène Peyriere

MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 5 Juillet 2019

Par M^{elle} CHEVRIER Constance
Née le 28 Octobre 1989

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES BETA-
LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES :
ATTEINTE DES CONCENTRATIONS CIBLES ET VARIABILITE.**

THÈSE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane Honoré

Membres : Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou (Directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Lionel Velly

Madame le Docteur Hélène Peyriere



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,
Pharmacien titulaire

Mme Florence
LEANDRO, Pharmacien
adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM
de l'Assurance Maladie Mme Clémence TABELLE,
Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse,
Veuillez trouver ici mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou,

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ta disponibilité, ta confiance, tes conseils et ta rigueur. Travailler avec toi pendant et après mon passage au laboratoire de Pharmacologie clinique a été un réel plaisir. J'ai eu la chance de pratiquer cette discipline si intéressante.

A Monsieur le Professeur Lionel Velly,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir contribué à ce travail,
Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon estime.

A Madame le Docteur Hélène Peyriere,

Vous me faites un privilège en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

A ma famille,

A mes parents, cette réussite est la vôtre. Merci pour l'amour que vous me portez tous les jours, merci de m'avoir épaulée et portée jusque-là, sans vous je n'en serais pas là ! J'espère être à la hauteur de tout ce que vous m'apportez.

A ma grand-mère, pilier de la famille, toujours là pour me soutenir et m'encourager. Merci pour ton écoute si précieuse, les valeurs que tu m'as transmises et tous nos moments passés ensemble à refaire le monde.

A mon grand-père, ma bonne étoile qui veille sur moi tous les jours.

A mes frères Thibault et Paul, Quel bonheur d'avoir grandie entourée de vous deux ! C'est sans compter ces parties de raquettes de plage qui ne sont pas prêtes de s'arrêter avec la famille qui s'agrandit !

A ma tante Marie-Christine, qui un jour m'a dit qu'on avait plusieurs vies dans notre vie. Merci pour ta bienveillance.

A Astrid ma cousine préférée, merci pour tes conseils avisés, je sais que je pourrais toujours compter sur toi (#QLF). Je suis tellement heureuse que tu m'aies rejointe dans le Sud !

A Etienne, merci pour ces vacances au Pyla, à St Seurin sur l'Isle ou au Cap ferret, Que de bons souvenirs partagés ensemble !

A tous mes autres cousins, cousines, oncles et tantes, à nous tous, nous formons une bien belle famille !

A Sarah et Julie mes belles sœurs, merci pour votre douceur et votre gentillesse.

A mes amis Bordelais,

A Armelle « ma twin », merci pour ton soutien sans failles et d'avoir toujours cru en moi. Cette année de labeur avant l'internat restera inoubliable... Tu es comme ma sœur car tu me connais mieux que personne.

A Apolline « Apo », et à notre amitié qui dure depuis le primaire... Merci d'être là et merci pour le grain de folie que tu mets dans ma vie. Tout serait si différent sans toi.

A Amélie « Amel », merci pour nos appels téléphoniques interminables, nos rigolades, on forme une bonne équipe de chipies !

A Julie « ma Juju », merci pour ta gentillesse et surtout d'être toujours motivée pour tout, prochain week-end Ibiza ?

A toutes mes autres amies Bordelaises, Caro, Anna, Anne, et Margot avec lesquelles j'ai grandi, merci d'entretenir notre si belle amitié !

A mes amis d'enfance Bordelais, Franck, Victor, Charles, Dany avec lesquels on a partagé de bons moments.

A Maxime, mon ami de longue date, même si on ne se voit pas souvent, à chaque fois c'est comme si on s'était quitté la veille !

A Céline, ma vieille amie, et à ses parents qui m'ont toujours réservé un accueil chaleureux à Cala Santanyi.

A mes rencontres pendant l'internat,

A mes poulettes, Aubéri, Coline, Chloé, Victoire, Flavia, Bérengère, et Olympe, merci pour votre soutien, nos innombrables petits restos, nos week-ends entre filles et nos soirées arrosées...

A Ségo et Polo, on repart en vacances ensemble quand vous voulez ! « Muchas gracias »

A Babou, merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur constante, et ta motivation à toute épreuve pour aller courir de la Corniche à Notre Dame de la Garde.

A Tom et Clèm, merci pour ces bons moments passés ensemble avec Nounou... Hâte de profiter de l'Été marseillais avec vous !

A Camille et Agathe, mes deux internes de réanimation préférées, merci pour votre accueil aux Brûlés, vous m'avez donné envie de faire ma thèse dans votre discipline !

A Clémence ma co-interne Corse, merci pour ton soutien et nos fous rires avec tes petites expressions bien à toi !

Un grand merci à tous mes autres co- internes Marseillais avec qui j'ai passé mon internat, Eva, Léo, Cédric, Joris, Isabelle, Mélanie, Marlène et Anne- Céline !

A Jules, Vincent, Romain, et mes autres collègues pharmaciens, Paga, Xavier, Quentin, Tess, Anouk, Thomas, Chloé, Guillaume, avec qui on a partagé pleins de bons moments !

A l'équipe du CPRV, Joëlle, Anne, Delphine, Brigitte, Jacqueline, Marie, Frank, merci pour votre accueil, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A Farid, pour tes conseils professionnels et sportifs, ta bonne humeur et ton esprit rebel, ne change pas !

Merci à l'équipe de l'IPC et plus particulièrement, à Carole et Ségolène, merci pour votre affection et votre soutien tout au long de mon stage.

Merci à l'équipe du laboratoire de Pharmacologie clinique et plus particulièrement à Laurent et Natalia.

Merci à l'équipe d'Ajaccio, Stéphanie, Emmanuelle, Marie-Anna, Florence, Clara, Pierre-Henri, j'ai réalisé mon rêve de faire un semestre sur l'île de beauté avec vous.

Merci à tout le personnel hospitalier, pharmaciens, préparateurs, médecins, infirmiers, secrétaires qui ont su me donner l'envie de continuer dans cette voie durant mon internat.

Et enfin, à Nour, ma « petite lumière ». La vie Marseillaise aurait été si différente sans toi. Merci pour tous ces moments passés ensemble, des premières virées à vélo jusqu'aux Goudes, aux voyages plus lointains. Tu participes à mon équilibre et j'espère encore pour longtemps...

Mention spéciale à Simon Porte Jacquemus, je n'oublierais jamais l'« invitation » au défilé le Gadjó 2018...

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

1	Introduction	4
2	Partie bibliographique.....	6
2.1	Généralités sur les bêta-lactamines.....	6
2.2	Structure chimique et propriétés physico-chimiques	6
2.3	Mécanisme d'action et spectre d'activité des bêta-lactamines étudiées.....	11
2.3.1	Céphalosporines de troisième génération (C3G)	11
2.3.2	Céphalosporines de quatrième génération (C4G).....	11
2.3.3	Carbapénèmes	12
2.4	Propriétés pharmacocinétiques des bêta-lactamines.....	12
2.5	Posologie et modalité d'administration des bêta-lactamines	13
2.6	Profil de tolérance.....	14
2.7	Le sepsis chez le patient de soins critiques	15
2.7.1	Définition du sepsis et du choc septique	15
2.7.2	La physiopathologie du sepsis et du choc septique	17
2.8	Optimisation du traitement chez le patient de soins critiques.....	18
2.8.1	Objectif pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD).....	18
2.8.2	La variabilité pharmacocinétique du patient de soins critiques	19
2.8.3	Présentation des études et revue de la littérature sur l'intérêt du STP.....	21
2.8.4	Le STP en pratique.....	22
3	Travaux personnels	23
3.1	Rationnel et objectifs de l'étude	23
3.2	Matériel et méthode	24
3.2.1	Design de l'étude.....	24
3.2.2	Population étudiée.....	24
3.2.3	Modalités d'administration des bêta-lactamines	24
3.2.4	Collecte des données des patients.....	26
3.2.5	Critères de jugement primaires et secondaires	26
3.2.6	Modalités et techniques de dosage	28
3.2.7	Analyse statistique	29
3.3	Résumé des résultats	29
3.4	Article.....	30
4	Discussion	31
5	Conclusion et perspectives.....	37
6	Bibliographie.....	38

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

FIGURES :

Figure 1 : Structures chimiques des bêta-lactamines.	7
Figure 2 : Structure chimique des céphalosporines.	8
Figure 3 : Structures chimiques du céfotaxime (3a) et de la ceftazidime (3b).	9
Figure 4 : Structure chimique du céfépime.	9
Figure 5 : Structure chimique des carbapénèmes.	10
Figure 6 : Structure chimique du méropénème.	10
Figure 7 : Relation PK/PD des antibiotiques temps dépendants.	18
Figure 8 : Phase initiale du sepsis/choc septique et impact sur la PK des antibiotiques.	20
Figure 9 : Schéma de la conduite de l'étude.	25
Figure 10 : Schéma de conduite de l'étude en cours.	36

TABLEAUX :

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques des bêta-lactamines étudiées.	12
Tableau 2 : Les critères du score SOFA (18).	16
Tableau 3 : Concentrations seuils définissant un sous-dosage et CMI seuils considérées.	27

LISTE DES ABBRÉVIATIONS :

7-ACA : Acide 7 -Aminocéphalosporanique

ANSM : Agence nationale du médicament

BLSE : Béta lactamase à spectre élargie

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CL_R: Clairance rénale

ECOFF : EUCAST Epidemiological Cut off

EUCAST : European Committee on microbial susceptibility testing

EER: Épuration extra-rénale

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

EEG: Électroencéphalogramme

GEE: Generalized Estimating Equation

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

IL : Interleukine

NO : Monoxyde d'azote

PAM : Pression artérielle moyenne

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PK/PD : Pharmacocinétique/pharmacodynamique

PLP : Protéine liant la pénicilline

SAPS2: Simplified acute physiology score

SOFA: Sequential Organic failure Assessment

SFPT : Société française de Pharmacologie et Thérapeutique

SFAR : Société Française d'Anesthésie et Réanimation

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

VA : Ventilation assistée

V_D : Volume de distribution

1 Introduction

En France, les unités de soins critiques et les services de maladies infectieuses représentent les deux plus gros prescripteurs d'antibiotique à l'hôpital (>1500 doses définies journalières DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation JH) (1). Les β -lactamines sont la classe d'antibiotique la plus utilisée en soins critiques, représentant 59% des antibiotiques consommés à l'hôpital. Le réseau de surveillance de consommation des antibiotiques (ATB RAISIN 2017) a mis en évidence entre 2009 et 2016, une augmentation de la consommation des carbapénèmes et des céphalosporines de 3^{ème} génération en service de soins critiques. En parallèle, une augmentation de l'antibiorésistance avait également été démontrée (1). La sévérité des infections et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques du patient de soins critiques rendent sa prise en charge complexe (2–4). Dans ce contexte et dans un souci de santé publique, il est donc essentiel d'obtenir le plus rapidement possible des concentrations d'antibiotiques efficaces au niveau du site d'infection, afin de prévenir la sélection de souches de bactéries multi-résistantes et d'améliorer le succès thérapeutique (5).

Les β -lactamines sont des antibiotiques temps dépendant, dont les propriétés bactéricides sont définies par le temps pendant lequel les concentrations libres d'antibiotique (f) sont supérieures à la CMI du germe incriminé $\int T > CMI$. En soins critiques, la cible thérapeutique des β -lactamines correspond au $\% \int T > 4CMI$ (6). Il est préconisé d'administrer les β -lactamines en perfusion continue et à posologie élevée afin de répondre à cet objectif (6). Cependant, malgré le respect de ces recommandations, plusieurs études ont mis en évidence un fort pourcentage de patients n'atteignant pas l'objectif PK/PD à cause de la variabilité pharmacocinétique propre au patient de soins critiques (7–9).

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des β -lactamines apparaît donc comme un outil pertinent permettant de surveiller l'atteinte des cibles thérapeutiques et d'optimiser la prise en charge du patient de soins critiques. En effet, la médecine actuelle tend vers une médecine individualisée, grâce à l'adaptation des posologies par le clinicien à l'aide des dosages plasmatiques. Malgré ces arguments, il existe peu d'études dans la littérature qui confirment cette théorie. Ainsi, l'objectif principal de notre étude est de déterminer la proportion de patients normo-

dosés, sur-dosés et sous-dosés afin de confirmer ou d'infirmer les données de la littérature. Les objectifs secondaires sont de déterminer les co-variables influençant le pourcentage d'atteinte des cibles thérapeutiques, l'évaluation de l'impact du STP et de l'adaptation des posologies sur l'atteinte des cibles thérapeutiques et sur la réponse clinique, et enfin, l'évaluation de l'incidence des effets indésirables d'ordre neurologique.

2 Partie bibliographique

2.1 Généralités sur les bêta-lactamines étudiées

Depuis la découverte de la benzylpénicilline dans les années 1920 par Alexander Fleming, des milliers de nouveaux dérivés de la pénicilline et classes apparentées telles que les céphalosporines, les céphamycines, les monobactames et les carbapénèmes ont été découverts. Chaque nouvelle classe de β -lactamines a été développée soit pour augmenter le spectre d'activité afin d'inclure d'autres espèces bactériennes, soit pour traiter les mécanismes de résistance spécifiques qui sont apparus dans la population bactérienne ciblée. En effet, la résistance aux β -lactamines est principalement due à la production bactérienne de β -lactamase, une enzyme qui hydrolyse le cycle β -lactame, inactivant ainsi le médicament. Plus récemment, et afin de contourner la résistance aux β -lactamines, de nouvelles associations à des inhibiteurs de β -lactamase à large spectre (céphalosporinases et carbapénèmases) ont été mis au point.

2.2 Structure chimique et propriétés physico-chimiques

Cette famille d'antibiotique se caractérise par la présence d'un noyau β -lactame ou l'azétidin-2-one indispensable à leur activité biologique (Figure 1). Selon qu'il est ou non intégré à une structure plus complexe seront distingués :

- Les pénicillines (bicycles correspondant à la fusion à la thiazolidine) ;
- Les céphalosporines (fusion à la dihydro-1,3-thiazine) ;
- Les monobactames ;
- Et les carbapénèmes.

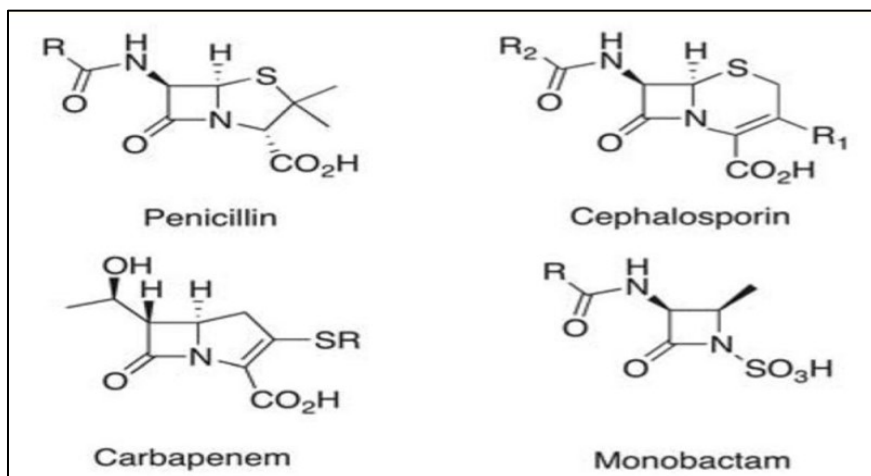


Figure 1 : Structures chimiques des bêta-lactamines.

Parmi les β -lactamines étudiées, les céphalosporines sont dérivées de l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA). La structure exacte de la molécule conditionne son activité. Le R¹ conditionne les propriétés pharmacocinétiques et le R² conditionne l'activité antibactérienne (le spectre antibactérien, la concentration minimale inhibitrice et la résistance aux β -lactamases) (Figure 2).

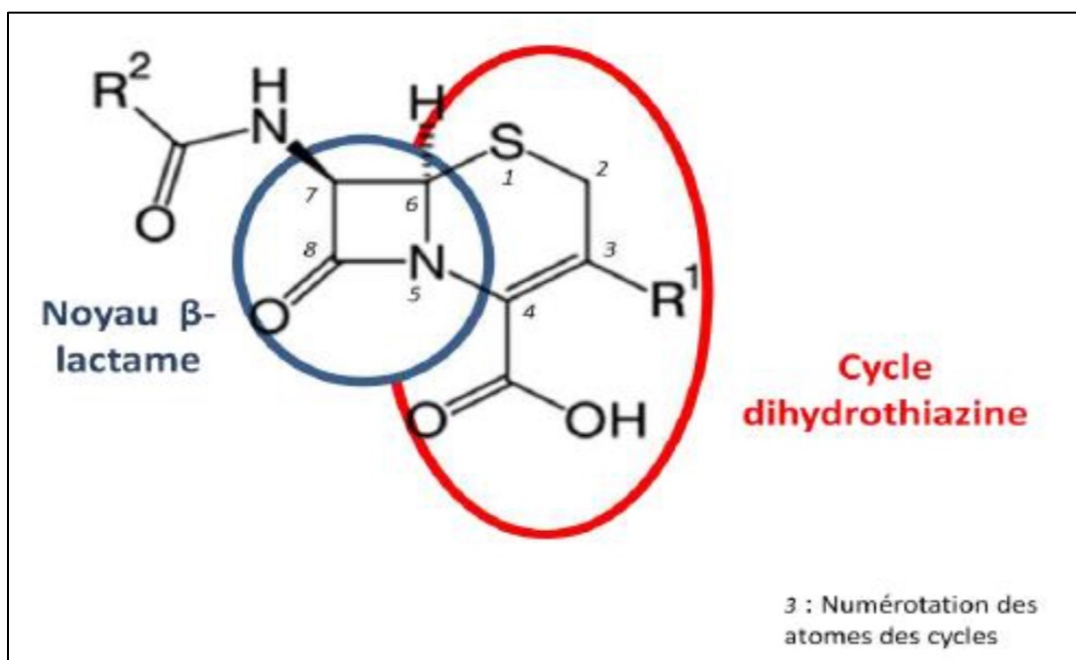


Figure 2 : Structure chimique des céphalosporines.

Les céphalosporines se présentent généralement sous la forme de poudres blanches ou légèrement colorées, hydratées ou non et inodores.

Ce sont des molécules chirales et la présence de deux centres d'asymétrie leur confère un pouvoir rotatoire ce qui constitue un bon critère de pureté. Les céphalosporines, comme les pénicillines, sont des molécules comportant une fonction acide. La fonction acide carboxylique en 4 (pK compris entre 2,0 et 2,6) autorise la formation de sels de sodium qui, solubles dans l'eau, constituent la forme d'emploi pour l'administration parentérale.

Comme dans le cas des pénicillines, la fragilité du cycle β -lactame conditionne la réactivité chimique de ces molécules. Les céphalosporines sont plus instables en milieu basique (attaque nucléophile sur le carbonyle de l'azétidin-2-one) que les pénicillines. En milieu basique, l'ouverture du cycle lactame conduit à un acide céphalosporeïque biologiquement inactif.

La céfotaxime et la ceftazidime appartiennent aux céphalosporines de troisième génération (Figure 3).

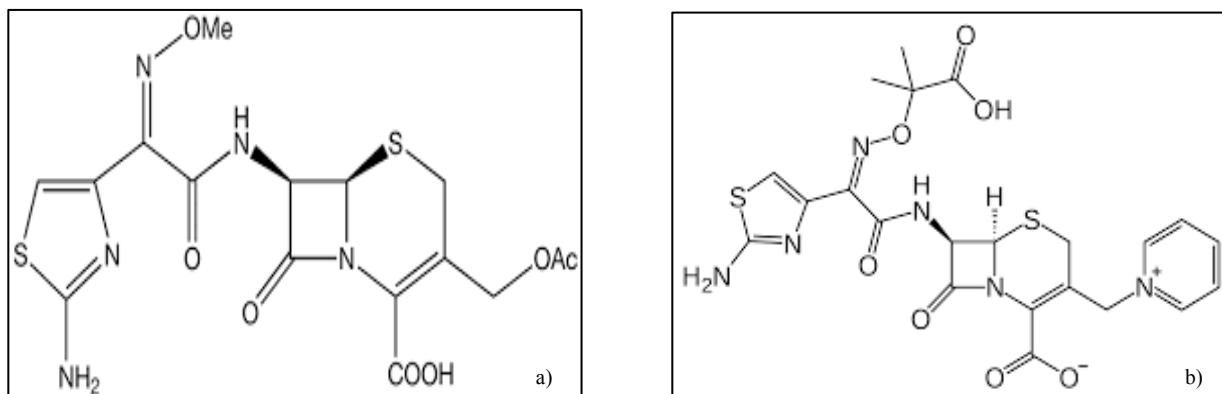


Figure 3 : Structures chimiques du céfotaxime (3a) et de la ceftazidime (3b).

A noter que, le groupement à charge positive (forme zwitterionique) de la ceftazidime augmente la pénétration des porines et donc son activité biologique.

Le céfépime appartient aux céphalosporines de quatrième génération. Sa structure est comparable à celle de la ceftazidime (Figure 4).

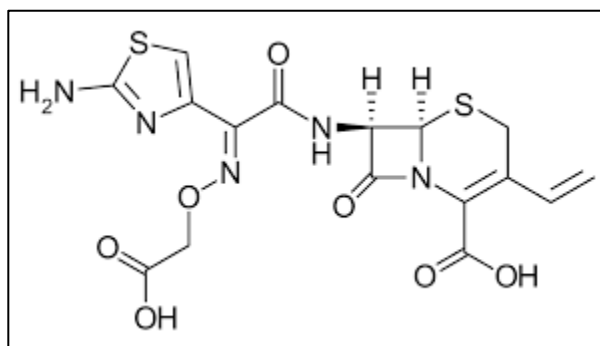


Figure 4 : Structure chimique du céfépime

Les carbapénèmes sont des molécules apparentées à la pénicilline. Elles se distinguent des pénicillines par la présence d'un noyau pénème avec adjonction d'un atome de carbone à la place du soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en position 2 et 3 (Figure 5). La stabilité des carbapénèmes aux bêta-lactamases est due :

- à la configuration *trans* des atomes d'hydrogène en positions C5 et C6
- et à la présence d'une chaîne hydroxyéthyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines.

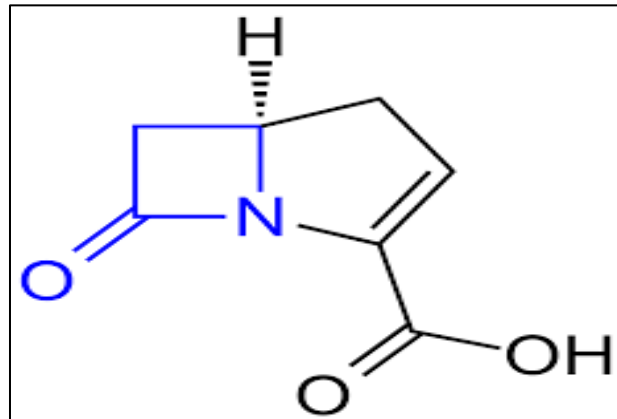


Figure 5 : Structure chimique des carbapénèmes.

Des modifications de substituants en position 2 sont responsables d'un gain d'activité *in vitro* du méropénème (Figure 6) :

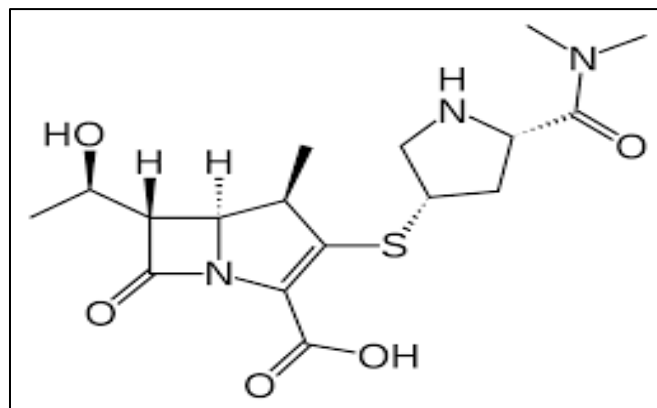


Figure 6 : Structure chimique du méropénème

Elles sont dégradées en milieu acide et sont administrables exclusivement par voie parentérale.

2.3 Mécanisme d'action et spectre d'activité des bêta-lactamines étudiées

La cible des β -lactamines est la paroi bactérienne, qui confère l'intégrité cellulaire. Ces antibiotiques bloquent la biosynthèse du constituant de cette paroi, le peptidoglycane, concourant à un effet bactériostatique, mais accélèrent aussi sa dégradation à l'origine d'un effet bactéricide.

2.3.1 Céphalosporines de troisième génération (C3G)

La cible des céphalosporines est la même que celle des pénicillines. Elles se fixent sur les protéines liant la pénicilline (PLP) qui sont en fait, les enzymes qui assurent la réticulation du peptidoglycane. Les C3G sont moins actives sur les Cocci à Gram + que ne le sont les céphalosporines de 1^{ère} génération. Les Cocci à Gram - sont également touchées. Toutefois, leur principale caractéristique est une résistance accrue à la plupart des β -lactamases par rapport aux céphalosporines de 2^{ème} génération, avec un abaissement de 10 à 50 fois de la valeur de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Le spectre englobe les Bacilles à Gram - (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *E.aerogenes*, *H.influenzae*, et surtout *P.aeruginosa*). Elles sont douées d'une résistance naturelle aux Entérocoques, à *L. monocytogenes* et à *C. difficile* et d'une résistance acquise aux staphylocoques résistants à la méthicilline, aux souches d'Entérobactéries sécrétrices d'une β -lactamase à spectre élargie (BLSE) et aux mutants dérégulés ou céphalosporinases de haut niveau. De plus, chaque C3G possède ses spécificités sur un germe donné. Par exemple, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* résistent aux céfotaxime mais sont sensibles à la ceftazidime. Ces antibiotiques sont réservés aux infections probablistes sévères et aux infections liées aux soins.

2.3.2 Céphalosporines de quatrième génération (C4G).

Le céfépime a un très large spectre d'action étendu aux Entérobactéries du groupe 3 et 4 dérégulées, aux Gram +, au *Pseudomonas aeruginosa* et à l'*Acinetobacter braumanii*. Sa prescription est réservée à l'usage hospitalier pour éviter le développement de résistances. Comme les C3G, le céfépime est utilisé dans les infections sévères aux Entérobactéries à céphalosporinase dérégulée.

2.3.3 Carbapénèmes

A l'instar des autres β -lactamines, les carbapénèmes exercent leur activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP). Contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP3, les carbapénèmes ont pour cibles privilégiées les PLP1a, 1b et 2 avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxines par les bacilles à Gram -. Le méropénème est un antibiotique à très large spectre. Il agit sur les Cocci et les Bacilles à Gram + ainsi que sur les Cocci et Bacilles à Gram - dont les BLSE et les Bacilles à Gram - à céphalosporinase déréprimée. Il est utilisé dans les infections sévères en traitement probabiliste chez des patients à risque de bactérie multi-résistante ou après documentation.

2.4 Propriétés pharmacocinétiques des bêta-lactamines

Les pénicillines sont des antibiotiques qui diffusent facilement dans les espaces extra cellulaires. Cependant, elles possèdent une faible diffusion tissulaire. Ce sont des antibiotiques qui ont un temps de demi-vie ($T_{1/2}$) généralement court. Les céphalosporines possèdent une large distribution tissulaire, notamment les C3G qui possèdent une forte diffusion dans le liquide céphalo rachidien (LCR). Elles sont éliminées par voie urinaire sous forme active. Les carbapénèmes possèdent une bonne diffusion tissulaire mise à part dans le LCR. Les caractéristiques pharmacocinétiques des β -lactamines étudiées sont résumées ci-après (Tableau 1) :

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques des bêta-lactamines étudiées

	Liaison protéique	Demi-vie	Élimination
Ceftazidime	5-24%	1,4-2h	80-90% rénale sous forme inchangée
Céfotaxime	13-38%	0,9-1,7h	40-60% rénale sous forme inchangée
Céfépime	20%	2-2,3h	85% rénale sous forme inchangée
Méropénème	2%	1h	97,2% rénale sous forme inchangée

2.5 Posologie et modalité d'administration des bêta-lactamines

Dans le cas de patients traités pour des infections communautaires, il est recommandé d'administrer les β -lactamines de manière répétée (3 à 4 administrations par jour). Comme mentionné précédemment, les β -lactamines ont un temps de demi-vie généralement court, ce qui permet facilement de concevoir la nécessité d'un schéma d'administrations répétées sur tout le nycthémère.

Concernant le patient de soins critiques, des études récentes ont montré les avantages de l'administration en perfusion continue ou prolongée par rapport à l'administration intermittente. D'un point de vue clinique, la méta analyse de Roberts et al. (7) a permis de démontrer une amélioration significative de la guérison clinique chez les patients traités par perfusion continue (RR : 1,4 ; 95%IC : 1,05-1,87). L'analyse post-hoc réalisée par Abdul-Aziz et al. (10) sur la cohorte DALI a mis en évidence la supériorité de l'administration prolongée des β -lactamines par rapport aux taux de mortalité (19,6% vs. 26,3 % ; $p=0,045$) et par rapport au succès clinique (55,5% vs. 46,3% $p=0,021$). L'administration en perfusion continue a également présenté un avantage chez les patients infectés avec des germes ayant des CMI élevées, c'est-à-dire une CMI supérieure à la $CMI_{50\%}$ de l'espèce. Par exemple, dans l'étude comparative perfusion continue vs discontinue de De Jongh et al. (11) l'administration de témocilline en perfusion continue (4g/j) permettait d'atteindre un objectif PK/PD de $40\% f T > CMI$ pour des germes avec une $CMI \leq 16\text{mg/L}$ contre une $CMI \leq 8\text{mg/L}$ lors d'une perfusion discontinue ($2\text{g} \times 2/\text{j}$). Pour le méropénème, dans l'étude de Krueger et al (12), l'administration continue de méropénème permettait d'atteindre l'objectif de $40\% T \geq CMI$ pour des bactéries ayant des $CMI \leq 4\text{ mg/L}$ (à la dose de 3g/jour) et $\leq 2\text{mg/L}$ (à la dose de 1,5g/jour), tandis que l'administration discontinue permettait d'atteindre l'objectif PK/PD pour des bactéries ayant des CMI très basses $\leq 0,5\text{mg/L}$ (3g/jour) et $\leq 0,25\text{ mg/L}$ (1,5g/jour). Cependant, la perfusion continue des β -lactamines n'est pas le seul critère nécessaire pour atteindre la cible thérapeutique. Taccone et al. (13) ont observé qu'une dose élevée de méropénème (12g/jour) était utile chez un patient infecté par une bactérie multi-résistante pour obtenir des concentrations efficaces.

Ainsi, les experts de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et de la Société française de Pharmacologie Thérapeutique (SFPT) ont récemment recommandé une administration continue des β -lactamines à posologie élevée chez le patient de soins critiques (6). Cependant,

l'administration des β -lactamines à posologie élevée est susceptible d'entraîner l'apparition d'effet indésirable.

2.6 Profil de tolérance

En ville, les β -lactamines sont habituellement bien tolérées, cependant à posologie élevée, elles peuvent être à l'origine d'effet indésirable. Les effets d'ordre digestifs ou cutanés sont largement décrits à l'inverse des effets neurologiques (myoclonie, épilepsie tardive, encéphalopathie) qui sont moins connus (14). La physiopathologie des effets indésirables neurologiques des β -lactamines n'est pas encore totalement élucidée. Les convulsions induites par les β -lactamines seraient liées à leur structure, et notamment au noyau β -lactame. En effet, la dégradation enzymatique de ce noyau préviendrait les crises d'épilepsie (15). En France, deux alertes sanitaires ont émané de l'ANSM. En Octobre 2014, l'ANSM a publié un communiqué sur les risques de survenue de réaction graves lors du non-respect des posologies recommandées du céfépime en cas d'insuffisance rénale (16). En Avril 2018, l'ANSM publiait un nouveau communiqué reprenant les informations du communiqué de 2014 et en rappelant la nécessité d'adaptation de posologie en fonction de la clairance de la créatinine et en cas d'hémodialyse (17). Une analyse des cas graves de neurotoxicité liés aux céphalosporines rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance de 1987 à 2017 a mis en évidence l'implication du céfépime (33,1%) suivi de la ceftriaxone (29,7%) dans la survenue des effets indésirables (18).

L'électroencéphalogramme (19) est un des examens contributifs pour le diagnostic de neurotoxicité dès les premiers signes cliniques évocateurs. Il permet de mettre en évidence des ondes caractéristiques d'une encéphalopathie aux β -lactamines (ondes lentes diffuses à prédominance frontale d'aspect bi ou triphasique, en bouffées, ne présentant pas de rythmicité). En effet, à travers les études et les cas rapportés, ces ondes semblent caractériser les signes d'encéphalopathies (20–22). Dès lors qu'un doute subsiste concernant l'antibiothérapie et l'apparition de signes neurologiques, il est donc important de réaliser cet examen.

2.7 Le sepsis chez le patient de soins critiques

2.7.1 Définition du sepsis et du choc septique

Les définitions de sepsis et choc septique demeurent inchangées depuis une vingtaine d'années malgré les progrès en biopathologie (23). En effet, le sepsis et le choc septique ne sont pas des maladies très spécifiques ce qui complique leur définition. D'après les guidelines de la « Surviving Sepsis Campaign » de 2012, le sepsis correspond à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) associé à une infection cliniquement ou biologiquement suspectée ou décelée (24). En effet, le patient doit présenter au moins deux des quatre critères suivants : température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36^{\circ}\text{C}$, fréquence cardiaque ≥ 90 b/min, fréquence respiratoire ≥ 20 c/min, PaCo₂ ≤ 32 mmHg et une leucocytose ≥ 12 G/L pour être considéré dans un état de sepsis. En 2016, une révision de ces définitions a été entreprise par des experts de la Société Européenne de Médecine des Soins Intensifs (25). Désormais, et afin de ne pas manquer au diagnostic, le sepsis est défini comme un dysfonctionnement d'organe secondaire à une dysrégulation de la réponse inflammatoire de l'hôte suite à une infection bactérienne, parasitaire ou virale menaçant le pronostic vital et associé à un taux de mortalité de 10%. Par ailleurs, ils ont établi un nouveau critère pronostic : le Quick SOFA score (qSOFA) qui permet d'évaluer rapidement l'état d'un patient soupçonné d'être infecté et susceptible d'être hospitalisé en soins critiques basé sur trois critères : l'altération de l'état mental Glasgow < 15 , une tension artérielle systolique < 100 mmHg, ou une fréquence respiratoire > 22 c/min. Enfin, ils ont défini un score d'évaluation et de suivi de l'état d'un patient en défaillance d'organe : le score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) à utiliser à l'arrivée du patient en soins critiques. Ils ont ainsi défini la dysfonction d'organe par un score > 2 à partir du score SOFA comme étant prédictif d'une mortalité hospitalière et reflétant une mortalité globale estimée à plus de 10 % chez les patients hospitalisés pour un sepsis (25–27). Les critères du score SOFA sont résumés ci-après (Tableau 2).

Tableau 2 : Les critères du score SOFA (25)

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤100 et VA
Plaquettes× 10 ³ /mm ³	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubine en mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (204)
Hypotension	PAM	PAM	Dopamine ≤ 5 ou Dobutamine (toute dose)	Dopa >5 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradré ≤0,1	Dopamine>15 ou adré>0,1 ou noradré >0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine en mg/L (μmol/L) ou diurèse	<12(<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou <200mL/j

Ventilation assistée : VA, Pression artérielle moyenne : PAM estimée par (PAS+ 3 × PAD) /3)
Amines : dose en γ/kg/min

Le choc septique est défini comme un état d'insuffisance circulatoire aiguë associé à un risque de mortalité très élevé. Pour éviter toute confusion avec une autre pathologie, les experts y ont associé la notion d'hypotension < 65mmHg nécessitant une adjonction de vasopresseurs et une hyperlactémie >2 mmol/L (18 mg/dL) témoin d'une anoxie organique.

Le nouveau consensus sur la définition du sepsis et du choc septique (Sepsis-3) vise à faciliter le dépistage précoce et la prise en charge rapide des patients mais cette nouvelle définition est très controversée et risque encore d'évoluer dans les prochaines années (25).

2.7.2 La physiopathologie du sepsis et du choc septique

En France, l'incidence du choc septique est en augmentation de 8,2% en 1993 à 15,4% en 2010 avec une mortalité estimée à 40% (27). Cliniquement, le sepsis se traduit par une réponse inflammatoire généralisée de l'organisme à une infection grave causant des dysfonctionnements organiques et entraînant la survenue d'un choc septique. Bone et al. (28) affirment que la réponse inflammatoire initiale cède sa place à une réponse compensatoire anti-inflammatoire plus ou moins efficace. Ainsi, la réponse au pathogène est donc en grande partie conditionnée par les caractéristiques physiopathologiques propres au patient. L'infection déclenche une réaction complexe avec dans un premier temps la mise en jeu d'une réaction immunitaire. Les principaux acteurs impliqués sont les lymphocytes qui identifient les pathogènes grâce à des récepteurs exprimés à leur surface appelés TOLL like récepteur. Cette reconnaissance induit l'activation de nombreuses voies de signalisation cellulaires et la production de médiateurs inflammatoires telles que les cytokines et les interleukines (IL) qui sont responsables des premiers signes du sepsis. Par exemple, l'IL1 induit la fièvre, ce qui facilite la division des lymphocytes et ralentit celle de certains pathogènes. Mais aussi, l'IL6, à l'origine d'une forte réaction inflammatoire systémique qui altère le cycle de la thrombose par une activation précoce de la coagulation et une réduction de la fibrinolyse, ce qui entraîne la formation de microthrombi et l'obstruction de la microcirculation pouvant être à l'origine d'une Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En second temps, ces différents acteurs de la réponse inflammatoire vont également activer l'endothélium vasculaire et vont provoquer l'activation de la NO synthase favorisant ainsi la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) et induisant une vasodilatation artérielle et donc une hypotension. Tous ces événements vont générer une hypoxie tissulaire diffuse dont rendent compte l'augmentation classique des lactates observée au cours du choc septique (29). Les patients qui survivent à une septicémie précoce mais qui demeurent dépendants des soins intensifs présentent des signes d'immunosuppression, ce qui se traduit en partie par une diminution de l'expression du HLA-DR sur les cellules myéloïdes (30). En effet, des études ont documenté une réduction de la réponse des leucocytes aux agents pathogènes chez les patients atteints de septicémie (31).

2.8 Optimisation du traitement chez le patient de soins critiques

2.8.1 Objectif pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD)

Les β -lactamines sont caractérisées par une bactéricidie temps dépendant avec un objectif efficacité clinique/prévention des résistances défini par les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD). Le principal paramètre pharmacodynamique pris en compte est le temps pendant lequel les concentrations en antibiotique sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis à vis du germe incriminé ($T > CMI$) (32). Il constitue un facteur prédictif de l'efficacité du traitement (Figure 7).

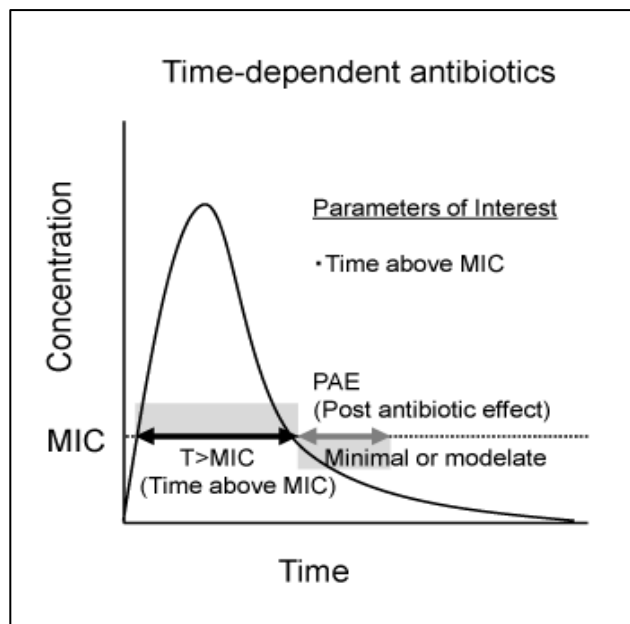


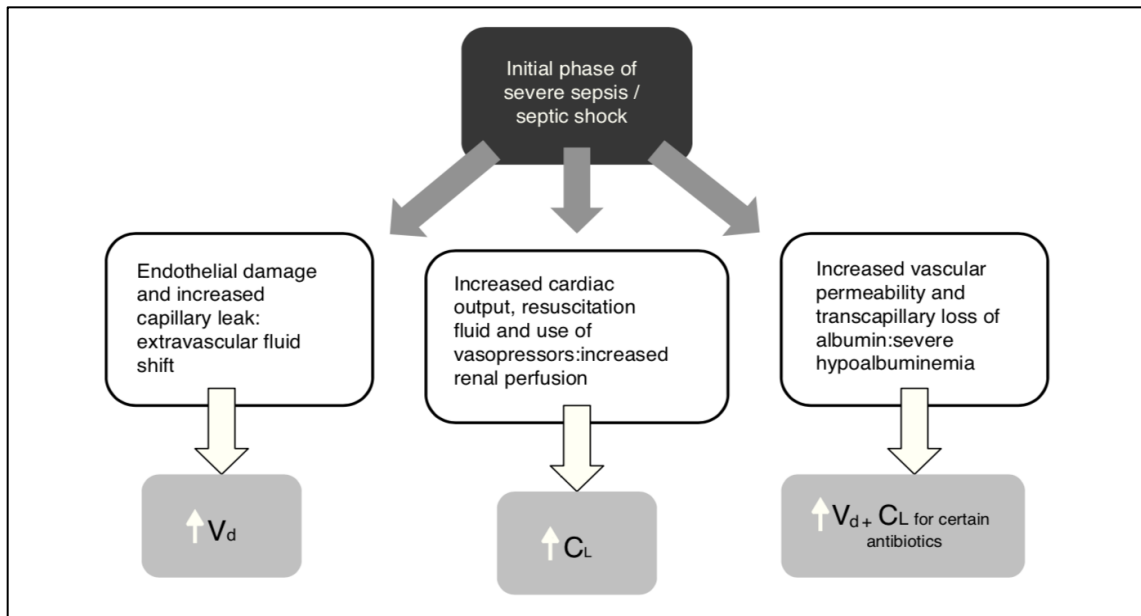
Figure 7 : Relation PK/PD des antibiotiques temps dépendants

Dans la grande majorité des modèles animaux (33), il a été démontré que les antibiotiques temps dépendant présentaient une activité bactéricide maximale lorsque les concentrations non liées de β -lactamines restaient supérieures à la CMI du germe le plus longtemps possible. En effet, le paramètre PK/PD le mieux corrélé à l'activité bactéricide des β -lactamines est exprimé en pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de médicaments est supérieure à un multiple de la CMI ($\% \int T_{>k \times CMI}$) (33). Seule la fraction libre (f) de l'antibiotique c'est-à-dire la fraction non liée aux protéines plasmatiques diffuse et exerce une éventuelle activité

antimicrobienne (34). Dans l'étude prospective DALI, Roberts et al. (35) ont rapporté à l'aide d'un modèle de PK/PD qu'un objectif de $100\% \int T_{>CMI}$ améliorerait le taux de succès clinique par rapport à l'objectif PK/PD de $50\% \int T_{>CMI}$. Ainsi, pour atteindre l'objectif PK/PD, la concentration plasmatique non liée d'antibiotique observée doit être au moins 4 fois supérieure à la CMI du germe incriminé, 100% du temps (36–38). Des études récentes ont montré que cet objectif ne pouvait être obtenu que par perfusion continue (39,40). Lorsque la CMI précise du germe est disponible, le ratio entre la concentration plasmatique libre observée et la CMI doit être compris entre 4 et 8 (6). Dans le cas d'un traitement probabiliste, et en attendant d'identifier la CMI du germe incriminé, il est important de prendre en compte la valeur de l'Eucast Epidemiological cut-OFF (ECOFF) la plus élevée pour les principales espèces de bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée (41).

2.8.2 La variabilité pharmacocinétique du patient de soins critiques

Une très forte variabilité pharmacocinétique des β - lactamines a été décrite chez le patient de soins critiques. En effet, les différentes mesures mises en place lors de la prise en charge (remplissage vasculaire, utilisation de vasopresseurs, ventilation mécanique, épuration extra-rénale, circulation extra corporelle pour oxygénation) ainsi que les différentes maladies associées au sepsis sont autant de facteurs qui contribuent à l'hétérogénéité du patient de soins critiques. Roberts et al. (42) ont identifié les changements physiologiques tels que les modifications du volume de distribution (V_D), des concentrations plasmatiques d'albumine et l'altération des fonctions hépatiques et rénales comme étant susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques d'antibiotiques (Figure 8).



CL: clairance ; Vd: volume de distribution

Figure 8 : Phase initiale du sepsis/choc septique et impact sur la PK des antibiotiques

L'augmentation du débit cardiaque provoquée par l'administration de solutés de remplissage, d'agent inotropes positif ou bien une situation inflammatoire contribue à une augmentation de la clairance rénale (CL_R). En effet, il a été démontré qu'une $CL_R > 130 \text{ mL/min}$ pouvait entraîner une augmentation de l'élimination des β -lactamines et donc une diminution leur concentration plasmatique (43,44). A l'inverse, une insuffisance rénale aiguë est à l'origine d'une diminution de leur élimination et donc d'une augmentation de leur concentration plasmatique (13). Par ailleurs, les β -lactamines étant des antibiotiques hydrophiles, il est donc d'autant plus difficile de prédire leur devenir dans l'organisme (2). L'hypoalbuminémie fréquente chez les patients de soins critiques entraîne une augmentation de la fraction libre des β -lactamines fortement liées aux protéines plasmatiques entraînant une augmentation du volume de distribution et donc une diminution de leur concentration plasmatique totale (45,46). L'usage de technique de suppléance d'organe contribue également à la variation des concentrations plasmatiques d'antibiotique.

2.8.3 Présentation des études et revue de la littérature sur l'intérêt du STP

Plusieurs études ont démontré l'avantage de l'administration des β -lactamines à posologie élevée et en perfusion continue par rapport à la perfusion discontinue afin de répondre à l'objectif PK/PD (47). Cependant, malgré un schéma d'administration adapté, des études récentes ont montré une forte proportion de patients qui n'atteignaient pas la cible thérapeutique. Par exemple, dans une étude prospective réalisée sur 80 patients de soins critiques, Taccone et al. (13) ont observés un objectif PK/PD atteint chez seulement 28% et 16% des patients traités par ceftazidime et céfépime en administration continue. Les variabilités pharmacocinétiques spécifiques du patient de soins critiques ont été identifiées comme responsable des concentrations plasmatiques faibles obtenues. Aubert et al (48), retrouvaient pour une administration en perfusion continue de ceftazidime à la posologie de 1g à 6g par jour des concentrations plasmatiques d'antibiotiques variant de 7,4 à 162,3 mg/L.

Ces derniers résultats sont donc en faveur de l'utilisation du STP et de l'adaptation des posologies pour améliorer le pourcentage de patients dans la cible thérapeutique. Dans d'autres domaines, le STP a montré son intérêt, notamment chez les patients transplantés cardiaques. En effet, Pea et al ont mis en évidence l'intérêt du STP des molécules ayant une fenêtre thérapeutique étroite comme les immunosuppresseurs (49). De Waele et al, ont démontré que le dosage des concentrations résiduelles et au pic des aminoglycosides permettait grâce à l'adaptation des posologies d'augmenter l'efficacité et de réduire la toxicité chez les patients traités (50). Delattre et al ont démontré la similarité des modèles PK/PD de l'amikacine et des β -lactamines afin de prédire les concentrations en β -lactamine (51,52). Cependant, il existe peu de données sur l'intérêt du STP pour les β -lactamines. Dans une étude prospective comparative composée d'un groupe de 21 patients traités par pipéracilline ou mérépénème avec STP et un groupe de 20 patients sans STP, De Waele et al (53) ont mis en évidence que grâce au STP, $100\% \int T_{>5 \times C_{MI}}$ était atteint pour 58% contre 16% sans STP et $100\% \int T_{>4 \times C_{MI}}$ était atteint pour 95% contre 68% sans STP. Fournier et al (54) dans une étude rétrospective sur 365 patients brûlés ont mis en évidence l'intérêt du STP sur l'augmentation des doses empiriques d'Imipénème. Dans une étude prospective chez des patients en épuration extra rénale, Economou et al (55) ont mis en évidence la nécessité d'une adaptation de posologie pour 49 des 76 patients étudiés. 40% des patients atteints d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et 11% atteints d'une bactériémie avaient ainsi bénéficié d'une diminution de la posologie. Dans leur étude prospective de 24 patients, Blondiaux

et al (56) ont rapporté que grâce au STP journalier, le pourcentage de concentrations plasmatiques en pipéracilline atteignant l'objectif PK/PD augmenté de 50% à 75%. Dans une étude prospective de 236 patients, Roberts et al. (57) ont rapporté une adaptation de posologie pour 175 patients soit 75%. Parmi eux, 50% avait bénéficié d'une augmentation de posologies. Ainsi, des données complémentaires semblent nécessaires pour confirmer l'intérêt du STP dans l'optimisation de la prise en charge du patient de soins critiques.

2.8.4 Le STP en pratique

Le STP basé sur le dosage plasmatique des concentrations plasmatiques d'antibiotiques peut donc montrer un intérêt dans la gestion des variabilités inter et intra individuelles. En perfusion continue, la mesure des concentrations plasmatiques libres des β -lactamines se réalise à l'équilibre soit 24 à 48h après l'instauration du traitement ou bien après modification de la posologie, néanmoins, la mesure peut se faire plus précocement si une dose de charge est administrée en amont.

Carlier et al ont réalisé en 2015, une revue de la littérature des méthodes utilisées pour le dosage des antibiotiques. Leur recherche a montré que la méthode la plus souvent utilisée était le dosage par chromatographie liquide haute performance (HPLC) associée à une détection par un spectrophotomètre de masse ou par ultra-violet (58). Le principe de l'HPLC est basé sur la séparation des molécules en fonction de leur temps de rétention et sur la détection des molécules soit par UV (mesure de l'absorption de la lumière) ou par spectrophotomètre de masse (mesure de la masse). C'est une méthode rigoureuse qui demande en amont un pré-traitement des échantillons et un long temps d'exécution (59). L'European Medical Agency (EMA) recommande une méthode de HPLC couplée à un spectrophotomètre de masse avec un objectif de résultat le plus rapide possible de façon à permettre au clinicien d'effectuer un ajustement posologique en cas de sur ou de sous dosage. Les valeurs des concentrations thérapeutiques de référence sont basées sur des recommandations qui sont le résultat du travail d'un groupe d'expert réunis de la SFAR et de la SFPT en 2018 (6).

En France, le délai de rendu de résultat de dosage des β -lactamines est majoritairement de plusieurs jours ce qui ne présente qu'un intérêt rétrospectif et ne permet pas d'impacter sur l'évolution clinique du patient. Disposer d'une méthode avec un délai de rendu de résultat inférieur à 24h tout comme le dosage des aminosides et de la vancomycine est donc un objectif à atteindre.

3 Travaux personnels

3.1 Rationnel et objectifs de l'étude

La complexité de la prise en charge du patient de soins critiques a motivé l'utilisation d'un schéma d'administration des β -lactamines en perfusion continue et à posologie élevée. En effet, l'avantage de la perfusion continue par rapport à la perfusion discontinue sur l'atteinte des cibles thérapeutiques a été largement prouvé (8,9). Cependant, malgré le respect de ces modalités d'administration, plusieurs études ont retrouvé un fort pourcentage de patients en dehors des cibles thérapeutiques (13,48). Les variabilités pharmacocinétiques chez le patient de soins critiques sont en partie responsables de ces résultats (60). Le STP associé à l'adaptation des posologies apparaît donc comme un outil pertinent pour suivre les concentrations d'antibiotiques au cours du temps. Cependant, les études qui ont mis en évidence le bénéfice du STP des β -lactamines chez les patients de de soins critiques sont très rares. On retrouve majoritairement des études rétrospectives comme celle de De Waele, qui a montré que l'atteinte de l'objectif PK/PD était corrélé au succès clinique (53). Des données complémentaires semblent donc nécessaires pour optimiser le traitement par β -lactamines chez le patient de soins critiques.

L'objectif primaire est de déterminer la proportion de patients présentant des concentrations sub-thérapeutiques ou supra-thérapeutiques en β -lactamines après une dose de charge, 4 jours et 7 jours après le début de l'antibiothérapie. Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs de variabilité pharmacocinétique ayant un impact sur l'atteinte des cibles thérapeutiques, et d'évaluer l'impact du STP sur la réponse clinique et sur l'atteinte des cibles thérapeutiques.

3.2 Matériel et méthode

3.2.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle, multicentrique chez des patients de soins critiques traités par 4 β -lactamines (céfotaxime, ceftazidime, céfépime, et méropénème). Elle a été conduite dans 3 services de soins critiques (Réanimation polyvalente Adulte, Réanimation cardiovasculaire Centre Hospitalier Universitaire de la Timone et Réanimation oncologique de l'Institut Paoli Calmettes. La période d'inclusion s'est étendue d'*Octobre 2015 à Mai 2017*.

3.2.2 Population étudiée

Les patients avec une infection suspectée et recevant une antibiothérapie par une β -lactamine en perfusion continue (céfotaxime, céfépime, ceftazidime, et méropénème) étaient recrutés, après consentement du patient ou de la personne de confiance, selon plusieurs critères :

- Les critères d'inclusion : tout patient âgé de plus de 18 ans hospitalisés en réanimation pour une durée prévisionnelle de plus de 7 jours.
- Les critères de non inclusion : les patients non majeurs, les femmes enceintes, et les contre-indications au traitement par β -lactamines.
- Les critères d'exclusion : sortie du patient, décès avant 7 jours ou retrait de consentement.

3.2.3 Modalités d'administration des bêta-lactamines

L'antibiothérapie était choisie en fonction du type d'infection et du germe suspecté. La réévaluation du traitement était possible en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques. Les prélèvements étaient effectués au lit du patient et acheminés au Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de l'hôpital Universitaire de la Timone pour réaliser le dosage. Les dosages étaient interprétés par le praticien ou interne de garde en Pharmacologie. Un ajustement de posologie était proposé en cas de sous-dosage ou de surdosage.

Ces antibiotiques étaient administrés selon un protocole commun aux trois services :

- Céfotaxime : une dose de charge de 2g administrée en 30 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 6g par jour.
- Ceftazidime : une dose de charge de 2g administrée en 30 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 6g par jour.
- Céfépime : une dose de charge de 2g administrée en 30 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 6g par jour.
- Méropénème : une dose de charge de 2g administrée en 30 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 4g par jour.

Les posologies étaient adaptées en fonction de l'existence ou non d'une insuffisance rénale ou d'une épuration extra-rénale.

Afin de préserver la stabilité des β -lactamines administrées, le mode de préparation des seringues d'antibiotiques (type de seringue, solvant, concentration et durée maximale d'utilisation) était précisé dans un protocole réalisé grâce aux données de la littérature (61) et du site STABILIS (<http://www.stabilis.org/>).

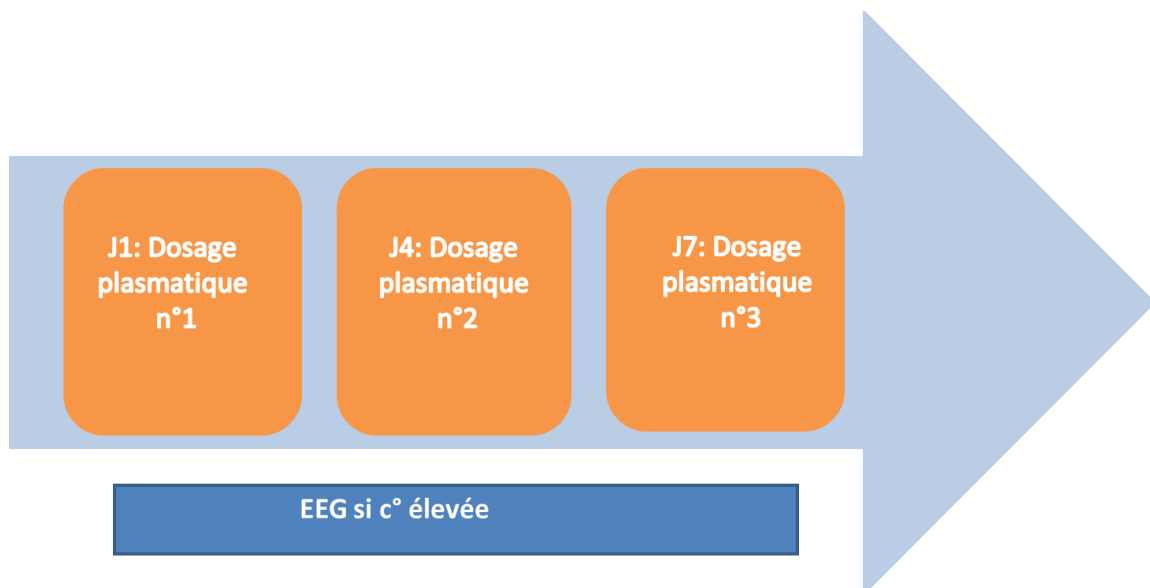


Figure 9 : Schéma de la conduite de l'étude

3.2.4 Collecte des données des patients

Les données démographiques ont été collectées à l'admission et comprenaient l'âge, le sexe, la taille, le poids, la surface corporelle, l'indice de masse corporelle, le score de gravité SAPS2 à 24h, le site de l'infection, le(s) germe(s) identifié(s), la date et l'heure de début d'antibiothérapie, la molécule d'antibiotique, la posologie, la date et l'heure d'arrêt de l'antibiothérapie. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies au moment des dosages (à 24h, 4 jours, et 7 jours après le début de l'antibiothérapie) et comprenaient le calcul du score SOFA, l'albuminémie, l'hématocrite, la créatinine urinaire, la créatinine plasmatique, la diurèse, la mesure de la clairance de la créatinine indexée (clairance = $(1,73 / \text{Surface corporelle}) \times \text{créatininurie des 24h} \times \text{volume urines des 24h} / \text{créatininémie}$), l'existence d'une épuration extra-rénale et l'existence d'une assistance circulatoire (EER/ECMO). En cas de modification de la posologie, la nouvelle posologie ainsi que la date et l'heure de la modification étaient recueillies.

3.2.5 Critères de jugement primaires et secondaires

Les critères de jugement primaire étaient les suivants : déterminer le % de patients atteignant l'objectif PK/PD ou cible thérapeutique exprimé en concentration libre d'antibiotique à l'état d'équilibre supérieure, 100% du temps, à $4 \times \text{CMI}$ du germe incriminé ($\% \int T_{>4 \times \text{CMI}}$) ainsi que le % de patients pour lesquels des concentrations toxiques ou subthérapeutiques étaient retrouvées.

Dans le cas d'un traitement probabiliste, le sous dosage était défini pour une concentration plasmatique d'antibiotique inférieure à 4 fois la valeur de l'ECOFF définie par l'EUCAST V5 (41), la plus élevée pour les principales bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée (Tableau 3). A posteriori et après documentation des infections, le sous dosage était défini pour une concentration plasmatique inférieure à 4 fois la valeur de la CMI vraie du germe identifié quand elle était disponible ou bien de la valeur de l'ECOFF pour l'espèce bactérienne identifiée.

Tableau 3 : Concentrations seuils définissant un sous-dosage et CMI seuils considérées

Antibiotique	Concentration seuil définissant un sous dosage	CMI seuil considérée
Céfotaxime	20mg/L	4 mg/L (<i>S. aureus</i>)
Céfépime	40mg/L	8mg/L (<i>P.aeruginosa</i>)
Ceftazidime	40mg/L	8mg/L (<i>P.aeruginosa</i>)
Méropénème	10mg/L	2mg/L (<i>P.aeruginosa</i>)

Les concentrations définissant un surdosage étaient définies à partir des données de neurotoxicité retrouvées dans la littérature (62) . En pratique, les valeurs seuils retrouvées de concentrations plasmatiques définissant un surdosage en β -lactamines étaient de :

- 60 mg/L pour le Céfépime
- 60 mg/L pour la Céfotaxime
- 80 mg/L pour la Ceftazidime
- 20 mg/L pour le Méropénème

Un EEG était réalisé dans le cas de surdosage.

Les critères de jugement secondaires étaient l'identification des facteurs de variabilité inter et intra individuelle, et l'évaluation de l'impact du STP associé à l'adaptation des posologies sur l'atteinte des cibles thérapeutique et sur la réponse clinique.

3.2.6 Modalités et techniques de dosage

Les échantillons de sang veineux étaient prélevés dans des tubes héparinés au chevet du patient 24 heures après le début du traitement, à J4 et à J7. Les échantillons étaient ensuite transportés au Laboratoire de Pharmacologie Clinique et centrifugés pendant 10 minutes à 3 000 g à la température de 4°C. Les échantillons de plasma étaient conservés à -20 °C jusqu'à analyse. Un tampon MES (acide 4-morpholéine-éthanesulfonique, 1M) était ajouté au plasma (1/10) pour conserver le méropénème et éviter sa dégradation. Le protocole d'analyse a été adapté selon la méthode de Verdier et al (63) et a été validé selon les recommandations de l'EMA (64). Avant analyse, une étape préalable de traitement des échantillons était nécessaire et consistait en une précipitation des protéines à l'aide d'acétonitrile, puis en une extraction liquide-liquide au dichlorométhane. Le MIAA (acide 5-méthoxy-indole-3-acétique) a été choisi comme étalon interne pour tous les antibiotiques. Le dosage plasmatique des antibiotiques était réalisé par chromatographie en phase liquide à haute performance couplé à une détection par ultraviolets (Dionex Ultimate 3000 HPLC). La limite de quantification était de 0,5 μ g/ml pour toutes les molécules. La limite supérieure de linéarité était fixée à 50 μ g/ml pour les carbapénèmes et 100 μ g/ml pour les autres antibiotiques. En cas de concentrations plus élevées observées, les échantillons étaient dilués avant réanalyse.

3.2.7 Analyse statistique

L'outil utilisé pour le recueil informatisé des données a été le système de gestion de base de données développé sous Filemaker pro 12. Le risque alpha de 5% a été retenu pour mettre en évidence une différence significative. Les variables continues distribuées selon la loi Normale et non distribuées normalement étaient présentées respectivement, sous forme de moyennes \pm écarts-types, de médianes et d'intervalles interquartiles (P25 ; P75). Les variables catégorielles étaient présentées sous forme de fréquences et de pourcentages. Un test non paramétrique de Kruskal Wallis a été utilisé pour mettre en évidence les facteurs associés à l'atteinte des concentrations cibles. Les facteurs significatifs ($p < 0,1$) retrouvés dans l'analyse univariée ont été utilisés pour réaliser une analyse multivariée. L'analyse multivariée a été effectuée à l'aide d'un modèle de régression logistique : le modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) selon la méthode de pas à pas descendante. L'impact des facteurs de variabilité intra individuelle sur l'atteinte des cibles thérapeutiques a été aussi étudié à l'aide d'un modèle de type GEE. Une analyse univariée à l'aide d'un test du chi deux et une analyse multivariée ont été réalisées pour montrer l'impact du STP sur l'atteinte des cibles thérapeutiques à J1, J4 et J7. La relation entre le fait d'être en dehors de la cible thérapeutique à J4 et J7 et la réponse clinique a été étudiée grâce à un modèle GEE. Les tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel SAS.

3.3 Résumé des résultats

Un total de 170 patients avec un âge médian de 56 ans, un score SOFA de 4 à J1, et une médiane de la clairance indexée à la créatinine de 71,4 $\mu\text{L}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ont été inclus. Le pourcentage de patients traités était respectivement de 40%, 22,5%, 20,5% et 15 % par céfépime, céfotaxime, ceftazidime et méropénème. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient *E. coli* (26,1%), *P. aeruginosa* (17%) et *K. pneumoniae* (13,7%). 426 dosages ont été analysés. Pour tous antibiotiques confondus, l'objectif PK/PD $100\% \int T_{>4 \times \text{CMI}} n'$ était pas atteint chez plus d'un tiers des patients. L'incidence des patients normo-dosés à J1 était respectivement de 24%, 51%, 42%, et 57% pour le céfépime, la céfotaxime, la ceftazidime, et le méropénème. L'incidence des patients normo-dosés à J4 était de 38%, 45%, 48%, et 57% pour le céfépime, le céfotaxime, la ceftazidime, et le méropénème. À J7, l'incidence des patients normo-dosés étaient de 44%, 26%, 59%, et 60% pour le céfépime, le céfotaxime, la ceftazidime et le méropénème.

En analyse univariée, les facteurs de variation inter-individuelle qui influençaient l'atteinte de la cible thérapeutique étaient la créatinine, la clairance de la créatinine et la clairance indexée à la créatinine ($p < 0,05$). En analyse multivariée, nous avons observé un impact de la clairance indexée à la créatinine sur le risque d'être sous-dosé ou sur-dosé (Modèle GEE). Un seuil de clairance indexée à la créatinine a été observé à $40,4 \text{ mL/min/m}^2$.

Une adaptation de posologie entre J1 et J4, entre J4 et J7 ou entre J1-J4 et J4-J7 permettait d'améliorer le pourcentage de patient dans la cible thérapeutique comparé à l'absence d'adaptation de posologie ($p = 0,0015$; $p = 0,0022$; $p = 0,0192$ respectivement). Être dans la cible thérapeutique à J4 ou à J7 n'avait pas d'impact sur le Score SOFA, et la durée d'antibiothérapie. En revanche, nous avons observés une tendance à l'impact du fait d'être sous-dosé à J4 sur l'augmentation de la durée d'hospitalisation (67,3 jours vs 44,9 jours $p = 0,0508$). Sur 38 patients sur-dosés, 16 EEG ont été prescrites et la moitié montrait des signes d'encéphalopathie médicamenteuse.

3.4 Article

Manuscript Details

Manuscript number	IJMM_2019_311
Title	β -Lactams continuous infusion in intensive care unit patients : target attainment, variability factors and therapeutic drug monitoring.
Article type	Research Paper

Abstract

Introduction. Despite β -lactam adapted initial dosing regimen in intensive care patient, significant number of patients does not reach the PK/PD target required for the treatment of severe infection, due to the major pharmacokinetic variability observed in this population. The goals of this prospective observational study was to describe in ICU patients treated by β -lactam continuous infusion (1) the frequency of PK/PD target non-attainment, (2) the associated covariates associated with target non-attainment and (3) the impact of dosage adjustment on target non-attainment. Patient and method. This study was a prospective, multicenter observational study performed between October 2015 and May 2017. The β -lactam antibiotics eligible for this analysis were cefepime, cefotaxime, ceftazidime, and meropenem. The PK/PD target was set as 100% \int T>4CMI (percentage of time during a dosing interval that the free (\int) drug concentration exceeded 4 times the MIC). Blood sample were drawn at D1, D4 and D7 and beta lactam concentrations were compared with target concentrations. In case of target non-attainment, dosage adaptation was proposed. Impact of covariates and dosage adjustment on target attainment was assessed. Results. 170 patients were included and more than one-third of patients were outside the therapeutic target. At J1, the incidence of normal-dose patients was 20%, 51%, 42%, 57% respectively for cefepime, cefotaxime, ceftazidime, and meropenem. In multivariate analysis, indexed creatinine clearance was independently associated with being overdosed and underdosed. Dosage adjustment between J1-J4, J4-J7 or J1-J4 and J4-J7 increased the percentage of patients in the PK/PD target. Of 16 EEGs prescribed in overdosed patients, half showed signs of drug encephalopathy. Conclusion. A large inter and inpatient variability of β -lactam in ICU patients is observed and target concentrations are not always obtained along the treatment. TDM-based approach of dose adaptation associated with indexed creatinine clearance monitoring are two ways to improve antibiotic exposure and to overcome pharmacokinetics variabilities in ICU patients.

Keywords	Beta-lactams Pharmacokinetics variability PK/PD target Extended infusion Therapeutic drug monitoring
Corresponding Author	Romain Guilhaumou
Corresponding Author's Institution	Hôpital de la Timone
Order of Authors	Romain Guilhaumou, Constance Chevrier, Jean Loup Setti, Lionel Velly
Suggested reviewers	Florian Lemaitre, Marc Garnier

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

Manuscript IJMM.docx [Manuscript File]

Supplementary results IJMM.docx [Table]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Research Data Related to this Submission

There are no linked research data sets for this submission. The following reason is given:
Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board which waived the need for written consent. Patients or next of kin were orally informed of the goal and design of the study.

β -Lactams continuous infusion in intensive care unit patients : target attainment, variability factors and therapeutic drug monitoring.

R. Guilhaumou 1*, C. Chevrier 1, JL. Setti 2. L. Velly 2.

1. Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, APHM, Institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR 1106, Université d'Aix-Marseille, France.

2. Service de Réanimation polyvalente, APHM, France

***Corresponding author**

Romain GUILHAUMOU

Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, APHM, Institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR 1106, Université d'Aix-Marseille, France.

Abstract

Introduction. Despite β -lactam adapted initial dosing regimen in intensive care patient, significant number of patients does not reach the PK/PD target required for the treatment of severe infection, due to the major pharmacokinetic variability observed in this population. The goals of this prospective observational study was to describe in ICU patients treated by β -lactam continuous infusion (1) the frequency of PK/PD target non-attainment, (2) the associated covariates associated with target non-attainment and (3) the impact of dosage adjustment on target non-attainment.

Patient and method. This study was a prospective, multicenter observational study performed between October 2015 and May 2017. The β -lactam antibiotics eligible for this analysis were cefepime, cefotaxime, ceftazidime, and meropenem. The PK/PD target was set as $100\% \int T > 4C_{MI}$ (percentage of time during a dosing interval that the free (f) drug concentration exceeded 4 times the MIC). Blood samples were drawn at D1, D4 and D7 and beta lactam concentrations were compared with target concentrations. In case of target non-attainment, dosage adaptation was proposed. Impact of covariates and dosage adjustment on target attainment was assessed.

Results. 170 patients were included and more than one-third of patients were outside the therapeutic target. At J1, the incidence of normal-dose patients was 20%, 51%, 42%, 57% respectively for cefepime, cefotaxime, ceftazidime, and meropenem. In multivariate analysis, indexed creatinine clearance was independently associated with being overdosed and underdosed. Dosage adjustment between J1-J4, J4-J7 or J1-J4 and J4-J7 increased the percentage of patients in the PK/PD target. Of 16 EEGs prescribed in overdosed patients, half showed signs of drug encephalopathy.

Conclusion. A large inter and inpatient variability of β -lactam in ICU patients is observed and target concentrations are not always obtained along the treatment. TDM-based approach of dose adaptation associated with indexed creatinine clearance monitoring are two ways to improve antibiotic exposure and to overcome pharmacokinetics variabilities in ICU patients.

Keywords

Beta-lactams

Pharmacokinetics variability

PK/PD target

Extended infusion

Therapeutic drug monitoring

INTRODUCTION

Infection is an important source of morbidity and mortality in intensive care units (ICU) and beta-lactams are the most commonly used antibiotics in this population. The severity of infections, the frequent resistance in ICU-acquired infections, as well as the numerous pathophysiological specificities related to the critical care setting, make the conduct of β -lactam treatment in critical care patients challenging (1). Indeed, ICU patients present many pathophysiological features that cause pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) specificities and numerous studies have demonstrated that antibiotic plasma concentrations are variable and unpredictable in this population (2–5). Moreover, we currently observed an emergence of multidrug resistance and a lack of new antibiotics effective against Gram negative bacteria. Consequently, empirical dosing regimens should ideally achieve rapid and adequate drug concentrations high enough to kill and prevent regrowth of microorganisms. Numerous studies have shown that a delay in the administration of an appropriate antibacterial therapy is associated with increased mortality in the most severe patients (6–8).

β -lactam antibiotics are characterized by a time dependent activity and their killing properties are defined by a time (T) during a dosing interval that the free (f) drug concentration maintained above the minimum inhibitory concentration (MIC) ($\%fT > CMI$). In ICU patients, a PK/PD target was recently proposed as $\%fT > 4CMI = 100\%$ (9). In order to attain this goal, higher daily dose of β -lactam antibiotics than that usually administered are recommended. Moreover, prolonged or continuous infusions seem to be the best administration modalities to attain this PK/PD target (10–12) principally for high MIC microorganisms. For example, Krueger et al. (13) reported that a PK/PD target of $40\% \%fT > CMI$ was achieved for germs with $MIC \leq 4$ mg/L with meropenem continuous infusion at 3g per day. In contrast with intermittent infusion, the same PK/PD objective was attained only for germs with $MIC \leq 0,5$ mg/L at the same dosage.

However, despite adapted dosing regimen, we observed in recent studies that a significant number of patients does not reach the PK/PD target required for the treatment of severe infection, due to the major pharmacokinetic variability observed in this population (14). Individual factors contributing to antibiotic underexposure and overexposure have been studied in early phase of treatment and renal function is mainly in charge of this variability. However, variability factors

were poorly described along the treatment, taking into account the intra-individual variability. Moreover, the unpredictability of critical care patients' exposure to β -lactam antibiotics for a given dose should be particularly taking into account and therapeutic drug monitoring (TDM) appears as an important tool to avoid drug under- or overdosage. Despite these arguments, there are few studies that have assessed the impact of β -lactam TDM on target attainment.

The goals of this prospective observational study was to describe in ICU patients treated by β -lactam continuous infusion (1) the frequency of PK/PD target non-attainment, (2) the associated covariates associated with target non-attainment and (3) the impact of dosage adjustment on target non-attainment.

MATERIAL AND METHOD

Study design

This study was a prospective, multicenter observational study performed between October 2015 and May 2017, in 3 ICUs (multidisciplinary critical care (20 beds), cardiovascular critical care (20 beds), Timone University Hospital, Marseille, France and oncologic critical care (12 beds), Paoli Calmettes Institute, Marseille, France). The β -lactam antibiotics eligible for this analysis were cefepime, cefotaxime, ceftazidime, and meropenem. The antimicrobial agent assays were performed by the university-affiliated pharmacological laboratory (Department of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance of Timone University Hospital, Marseille, France). Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Sud-Est I, Saint-Etienne, France, protocol n° 2017-A01446-47) which waived the need for written consent. Patients or next of kin were orally informed of the goal and design of the study.

Study population

Patients were eligible for enrolment if they (1) were between 18 and 80 years of age and (2) were receiving continuous infusion of cefotaxime, cefepime, ceftazidime, or meropenem for the treatment of a first episode of sepsis (defined as presumed or confirmed infection while manifesting a systemic inflammatory response syndrome), irrespectively of comorbidities or of renal function and (3) with an expected ICU stay greater than 72h. Patients were excluded (1) in the case of pregnancy, and or (2) lactation, (3) allergy to the administered medication, (4) patient discharge or death within 3 days and (5) withdrawal consent.

Administration Modalities

Antimicrobial therapy was appropriate for the suspected infection. The treatment could be changed depending on bacteriological result. All antibiotics were then administered according to the continuous infusion protocol common to all three ICU: continuous infusion of 6 g per day (cefepime/cefotaxime/ceftazidime) or 4 g per day (meropenem) via an infusion pump and a primed

central venous line. Antibiotic dose was adjusted according to impaired renal function (Supplementary Results, Table 1). Preparation and administration guides for antibiotics (type of syringe, solvent, and stability) was explained in a protocol developed from literature review (15) and European database on drug stability (16).

Patient data collection

Demographic and clinical informations were collected prospectively including as age, sex, gender, height, weight, body surface area, body mass index, 24-hour Simplified Acute Physiology Severity Score II (SAPS II), type of infection, identified germ(s), date and time of antibiotic starting and which antibiotic, dosage, date and time of end of antibiotic therapy. Clinical and biological data were collected at 24 hours, 4 days, and 7 days after antibiotic starting and included Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, albuminemia, hematocrit, urinary creatinine, serum creatinine, urinary output, measurement of indexed creatinine clearance (clearance = $(1.73 / \text{body surface area}) * 24\text{-hour creatinuria} * 24\text{-hour urine volume} / 24\text{-hour creatinine}$), existence of continuous renal replacement therapy or extracorporeal life support.

Target attainment and Therapeutic drug monitoring (TDM)

For beta lactam, it is traditionally accepted that maintaining concentrations above the minimal inhibitory concentration (MIC) of the infective bacteria during 40-70% is adequate. However, recent studies suggest that higher targets are needed in critically ill patient (9). Given the fact that concentrations four to five fold greater than the MIC are associated with maximal bactericidal activity (17,18). The PK/PD target in this study was set as $100\% \int T > 4CMI$ (percentage of time during a dosing interval that the free (f) drug concentration exceeded 4 times the MIC). The goal of the current analysis was to determine target attainment during the empirical phase of the treatment with β -lactam antibiotics (i.e. when the bacteriological documentation is not yet available). Thus, the highest ECOFF value among those of the bacteria usually involved in the considered infection should be used as hypothetical target MIC. To limit the toxicity of β -lactam antibiotics, a steady state free plasma concentration equal to 8-10 times the MIC was proposed as

the upper value of the target for ceftazidime, cefotaxime and meropenem (19). A toxicity threshold of 60 µg/ml was considered for cefepime, to be consistent with plasma concentrations usually reported in ICU populations and the increased risk of neurotoxicity of this drug (19–21). Target concentrations are presented in Supplementary Results, Table 2.

Blood samples were drawn at D1, D4 and D7 and beta lactam concentrations were compared with target concentrations. In case of target non-attainment, dosage adaptation was proposed. The new dosage and the date and time of the change were collected. An electroencephalogram (EEG) was performed in case of over drug exposure.

Sample analysis

Venous blood samples were collected in heparinized tubes at the patient's bedside at any time, 24 hours after treatment starting, at D4 and D7. Samples were then transported in 5 hours to the pharmacological laboratory and were centrifuged for 10 min at 3,000 g and 4°C. If necessary, plasma samples were stored at -20°C until analysis and MES buffer (4-Morpholineethanesulfonic acid, 1M) was added to plasma (1/10) for meropenem quantification. The assay protocol was adapted according to the method of Verdier et al.(22) and validated according to the EMA guidelines (23). Briefly, before HPLC analysis, sample preparation consisted of protein precipitation using acetonitrile and then liquid-liquid extraction by dichloromethane. The MIAA (5-Methoxyindole-3-acetic acid) has been chosen as internal standard for all antibiotics. The antibiotic concentration was assayed by ultra-high-performance liquid chromatography- tandem ultraviolet detection (Dionex Ultimate 3000 HPLC) (24). The limit of quantification was 0.5 µg/ml for all molecules. The upper limit of linearity has been validated at 50 µg/ml for carbapenems and 100 µg/ml for other antibiotics. In case of higher concentrations observed, the sample was diluted before reanalysis.

Statistical analysis

Data were collected from the database. Continuous normally and non-normally distributed variables are reported as means \pm standard deviations and medians and interquartile ranges (P25; P75), respectively. Categorical variables are reported as frequencies and percentages. A non-

parametric test such as Kruskal Wallis test was used for continuous variable with non-Gaussian distribution to demonstrate the covariates associated with target attainment. Independent variables with $P < 0,1$ in the univariate analysis were subjected to multivariate analysis. Multivariate analysis was performed using a logistic regression model such as Generalized Estimating Equation (GEE) model with a step-by-step downward regression method. A mixed model was used to show the impact of intra individual variation on target attainment. Univariate analysis was performed with a chi-squared test and a multivariate analysis were performed to demonstrate the impact of TDM on target attainment at D1, D4 and D7. The impact of target non-attainment at D4 or D7 on outcomes criteria (SOFA score variation, duration of antibiotic treatment and length of stay in ICU) was also studied using a GEE model. Statistical tests were performed with SAS Software.

RESULTS

Demographic and clinical data

In 3 ICUs, 170 patients receiving β -lactam antibiotics were included, represented 196 antibiotic cures. Blood samples were collected 24 hours after starting treatment, at D4 and at D7 and a total of 426 assays were analyzed. Between the first day and seventh day, 69 treatments were interrupted. Flow chart study is described in Figure 1.

The median patient age was 56 (53.6-58.4) and SAPS II score 39 (38.5-51.0). The majority of the patients were male (n= 110, 64.7%). Most patient were treated for pneumonia (44.8%), other diagnoses included peritonitis, bloodstream infection, and urinary infection. Causative microorganisms were cultured from 69.4% of patients. The most frequently isolated germs were *E. coli* (26.1%), *P. aeruginosa* (17.0%) and *K. pneumoniae* (13.7%). The repartition of pathogens isolated and ECOFFs values (Eucast Epidemiological Cut off) depending on the pathogen and the antimicrobial agent are presented in Supplementary Results, Table 3. Continuous renal replacement therapy was used on 12 patients and 6 patients benefited from extracorporeal life support. The demographic and clinical details for the patients are described in Table 1.

Incidences of target attainment at D1, D4 and D7 for each antibiotic (non-species-specific MIC)

Of the 196 inclusion, 80 were treated with cefotaxime, 45 with cefepime, 41 with ceftazidime and 30 with meropenem. Observed concentrations of each antibiotic at D1, D4 and D7 are presented in Supplementary Results, Table 4. Percentage of patients underdosed, normodosed and overdosed at D1, D4 and D7 are presented in Figure 2. On day one, target attainment was 20.0%, 42.5%, 36.6%, 53.3%, for cefepime, cefotaxime, ceftazidime and meropenem, respectively. Similar results were found on the fourth day, target attainment was 33.3%, 38.5%, 40.0%, 54.2% for cefepime, cefotaxime, ceftazidime and meropenem respectively. On the seventh day, target attainment was 38.7%, 20.0%, 53.3%, 60.0% for cefepime, cefotaxime, ceftazidime and meropenem respectively. In case of documented infection (n=136), observed concentrations at D1 were retrospectively compare to the PK/PD target adapted to the specific ECOFF of the identified

bacterium (exact determination of the MIC was not available in the study). Adapted percentage of patient underdosed, normodosed and overdosed are presented in Supplementary Results, Figure 1.

Covariates associated with target attainment

Regarding univariate analysis, covariates associated with target attainment at D1, D4 and D7 depending dosage adjustment are described in Supplementary Results, Table 5. Creatinine, creatinine clearance and indexed creatinine clearance were significantly associated with target attainment at D1 and D4, regardless dosage adjustment. At D7, creatinine, creatinine clearance and indexed creatinine clearance were associated with target attainment only for patient without dosage adjustment. Albuminemia was significantly associated with target attainment at D4 for patient with dosage adjustment ($p=0.032$), in opposite to patient with no dosage adjustment ($p=0.114$).

Multivariate analysis was realized using a logistic regression model Generalized Estimating Equation (GEE) to test the probability to being over or underdosed. We added covariates with p -value <0.1 in the univariate analysis : albuminemia, creatinine, creatinine clearance and indexed creatinine clearance. Final model was selected thanks to top-down process in order to eliminate variables to find the most relevant variable. The result demonstrated that indexed creatinine clearance (OR=1,05 [1,03-1,07]) was independently associated with being overdosed. For a one-point increase in indexed creatinine clearance, the risk of not being overdosed increased by 5%. Similarly, indexed creatinine clearance (OR=1,01 [1-1,01]) was independently associated with being underdosed. Thanks to ROC curve for model, we determined a creatinine clearance threshold at 40,4 mL/min/m² (area under the OCR curve (ROC AUC) =0.87; $P<0.0001$) with a sensibility % and specificity % (Figure 3).

Concerning inpatient variability, a mean comparison test with ANOVA method showed that creatinine was a factor associated with target attainment. Indeed, renal function improvement between D1 and D4 was correlated to be underdosed at D4 (-18.7 points of creatinine, $p=0.0004$). Similar results were found between D4 and D7: renal function improvement was correlated to be underdosed at D7 (- 3.0 points of creatinine, $p=0,0444$). No significant impact of weight,

hematocrit, albuminemia, creatinine clearance and indexed creatinine clearance inpatient variability was identified on target attainment between D1 and D4 and D4 and D7.

Impact of dosage adjustment

Target attainment evolution between D1, D4 and D7 owing to dosage adjustment (n=29) or not (n=71) is represented in supplementary results Figure 2. Dosage adjustment between D1 and D4 significantly increased the proportion of patients reaching the target: 53.1% (n=29) vs 26.2% (n=71) (p=0,018). Between D4 and D7, dosage adjustment did not increase significantly the proportion of patients reaching the target: 38,1% (n=29) vs 29,4% (n=71) (p=0,5).

Multivariate analysis was realized using a logistic regression model Generalized Estimating Equation (GEE) to test the impact of TDM on target attainment (n=95), i.e. full concentrations data at D1, D4 and D7). In this model, the criteria included visit, and dosage adjustment. Four groups were determined: dosage adjustment between D1 and D4 (n= 24); dosage adjustment between D4 and D7 (n= 19); dosage adjustment between D1-D4 and D4-7 (n=9) and no dosage adjustment (n=43). The model demonstrated that percentage of target attainment over time increase in different dosage adjustment groups vs no dosage adjustment (Figure 4).

Clinical outcomes

GEE model and top down process was used to show the impact of target non-attainment at D4 or D7 on SOFA score variation, duration of antibiotic treatment and length of stay in ICU. No impact was observed on SOFA score variation and duration of antibiotic treatment at D4 or D7. At D4, being underdosed was correlated with a trend of an increase of length of stay in ICU, vs being normodosed (67.3 vs 44.9 days, p=0.0508). No impact on length of stay in ICU was observed at D7.

38 patients with over drug exposure were observed. Only 16 EEG were performed and 8 presented waves characteristics of encephalopathy like triphasic waves and focal sharp waves. The 8 others EEG did not presented signs of drug induced encephalitis. We observed 3/4 EEG with drug

induced encephalitis characteristics for cefepime, 2/4 for cefotaxime and meropenem and 1/4 for ceftazidime.

DISCUSSION

In presented study, we observed that more than a third of critically ill patients fail to attain the PK/PD target define as $100\% \int T > 4CMI$. All the patients received initially an empirical treatment with high dose of β -lactam administered by continuous infusion. Extended or continuous infusion has been demonstrated to increase β -lactam target attainment (25–27). However at day one, we observed an important rate of underexposure in our population: 53.0%, 41.0%, 51.0%, and 47.0%, for cefepime, cefotaxime, ceftazidime and meropenem, respectively. β -lactam high dose administered by continuous infusion seems to be insufficient to maintain free therapeutic serum concentration higher than 4 times the empirical MIC target in this population. These results are consistent with recent studies and confirm the variability of β LA concentrations in ICU patients. In 2019, Dhaese et al. (28) observed in an heterogeneous population of critically ill patient (n=253) a target attainment of $100\% \int T > 4 \times CMI$ in only 37.1% and 75.0% patients in the first two day antibiotic therapy, respectively for piperacillin and meropenem. Similarly, Aubert et al. (29) observed a large interindividual variability in ceftazidime concentrations despite high dose continuous infusion (ranging from 7.4 mg/L to 162.3mg/L).

Risk factors of this pharmacokinetic variability were previously described and modification in renal clearance mainly explained these modifications (28,30). In presented study, we reported that indexed creatinine clearance (CL_{Creat_i}) was the most predicting factor in target non-attainment: an increase in CL_{Creat_i} was correlated with underexposure and a decrease was correlated with overexposure. Augmented renal clearance was extensively described in ICU patients and correlated with higher rate of therapeutic failure (31,32). On the other side, altered renal clearance was correlated to overexposure and increase neurotoxicity. Presented results confirmed the importance of renal function in β -lactam treatment management in ICU patients. The estimation of glomerular filtration rate by calculating creatinine clearance (with the formula $U \times V / P$) is consequently recommended, at the onset of treatment with β -lactam antibiotics and every time the clinical condition and/or renal function of the patient significantly changes. In our study, a threshold of a $iCL_{Creat_i} \leq 40.4 \text{ mL/min}$ was correlated to overexposure. This threshold is lower than it is usually observed in critically ill patients. Indeed, FDA recommended that the dosage of cefepime should be adjusted in patients with creatinine clearance less than or equal to 60 mL/min (33).

Regarding inpatient variability, renal function (serum creatinine) was also a risk factor of target non-attainment. Indeed, renal function improvement was correlated with underexposure, between D1 and D4 and D4 and D7. These results reveal that a patient with adequate drug exposure at D1 could be underdosed at D4, without treatment modification (Supplementary Figure 1). These data confirmed the large inpatient pharmacokinetic variability in ICU population (34,35) and emphasize the importance of β -lactam TDM in this population, in the firsts 48h and after any change in the patient's clinical condition (9).

Albumin was also described as a variability factor of β -lactam variability in previous studies (4,36,37). In our study, we observed that variability in albumin concentration impact β -lactam concentration only in patient with dosage adjustment. These results were not expected: dosage adjustment should balance the interindividual pharmacokinetic variability. However, the relationship between albumin, plasma free levels and β -lactam pharmacokinetic is not that simple. Critically ill patients frequently present lower plasma albumin concentrations that alters the protein binding of drugs (36). However, it has been reported that the unbound concentration is often unchanged, because the increase in free fraction is compensated by increased clearance (38) Moreover, this pharmacokinetic variability is principally observed in β -lactam with high degree of protein binding, in opposite to studied β -lactam in this word.

Antimicrobial treatment is initiated empirically, when pathogens and MICs are still unknown. Thus, we used as target MIC the highest ECOFF value among those of the bacteria usually involved in the considered infection, i.e. *P. aeruginosa* for meropenem, ceftazidime and cefepime and *S. aureus* for cefotaxime. In case of documented infection the MIC of the bacterium should be used, and if not available the ECOFF value for the identified bacterium. In presented study, microorganism documentation was retrospectively obtained in 60.4 % of infection and PK/PD target was then secondarily adapted to the specific ECOFF of the identified microorganism. Concerning ceftazidime and meropenem, the proportion of target attainment at D1 was not significantly modify (42.0% vs 32.0% and 57.0% vs 47.0%, respectively). Conversely, we observed an important increase in target attainment for cefepime and cefotaxime (24.0% vs 52.0% and 51.0% vs 89.0%, respectively). This difference is explained by the important gap between the highest ECOFF value used as target MIC in empirical condition and the observed specific ECOFF of identified pathogen. Concerning cefotaxime, an ECOFF of 4 μ g/ml was observed in only 7/61 documented infections, i.e. *staphylococcus aureus* infection. Concerning cefepime, an ECOFF of

8 µg/ml was observed in only 5/44 documented infections, i.e. *pseudomonas aeruginosa* infection. However, in a context of empirical antibiotic treatment, the dosing schedule should take into account the worst condition and PK/PD target are defined for the “worst-case”. Taking into account *pseudomonas aeruginosa* ECOFF as higher ECOFF for cefepime, recent study suggest that the target plasma concentration result in potentially toxic concentration (39). In this context, recent guidelines proposed a cefepime target plasma concentration based on enterobacteria breakpoint (1 mg/L) in non-documented infection (40,41). Our results confirmed that despite continuous infusion, PK/PD target are difficult to attain in patients infected with germs with high MIC and emphasize the importance to consider specific MIC as soon as possible in ICU patient β-lactam treatment optimisation (42). Indeed, Taccone et al. (3) observed that current standard first doses of cefepime and ceftazidime (2g q 12h in extended infusion) are insufficient to maintain therapeutic serum concentration greater than four times the MIC of *P. aeruginosa*. Probability of reaching target concentration was greater than 90% for MICs of 1mg/L or less for cefepime and MICs of 2mg/L or less for ceftazidime suggesting dosage increase to treat higher MICs pathogens. The individualization of β-lactam dosage and administration regimen seem, more than elsewhere, to be required in critically ill patients. Therapeutic drug monitoring (TDM) is thus actually proposed in ICU patients with expected β-lactam PK variability, in order to avoid drug under- or overdosage (9). The literature on the TDM- based approach for β -lactam dosing is limiting (43) and TDM use in clinical practice is controversial (44). Nevertheless, TDM may be useful to avoid subtherapeutic or supratherapeutic drug concentrations and therefore, the selection of resistant microorganisms and neurotoxicity adverse effects. De Waele et al. (45) demonstrated that TDM-based dose adaptation significantly increased the proportion of patients reaching the PK/PD target: $100\% \int T > 4CMI$ for 58% in intervention group vs 16% in control group. Economou et al (46) reported that TDM identified a need for dose modification of β-lactam antibiotics in patients with renal replacement therapy. Moreover, Patel et al. (47) found that TDM was useful in burn patients and able to detect subtherapeutic drug concentrations in up to 60% of the patients. Finally, Blondiaux et al. (48) observed an increase of antibiotic concentrations in therapeutic target range from 50% to 75%, following dosage adjustment. Owing these recent data, the experts from SFAR and SFPT preconized TDM-based approach with dosage adaptation to follow drug exposure and to improve the objective of achieving target concentration (9). In presented study, we observed a positive impact of dosage adjustment on β-lactam target attainment evolution between D1, D4 and

D7. Indeed, the proportion of patients in therapeutic target at D4 and D7 increase when determination of β -lactam concentration is added to adequate dosage adjustment. Our study confirms data from literature related on the impact of dosage adaptation on target attainment. However, our study emphasized limits toward TDM: in order to be effective, TDM should be added to rapid dosage adjustment. In present, study, dosage adjustment was effective in only 20% of patient presented under or overexposure.

TDM may use not only to increase efficacy but also to reduce the occurrence of adverse reaction like neurotoxicity events. β -lactam antibiotics have a number of adverse effects including neurotoxicity. Several case reports have shown a correlation between high β -lactam trough concentrations and increased occurrence of neurological deterioration in septic ICU patients (49–51). Chapuis et al. (20) preconized a TDM of cefepime concentrations for critically ill patients with a renal clearance $\leq 50\text{mL}/\text{min}$ and with high resistant pathogens. In our studies, on 38 patients with drug overexposure, 16 EEG were performed and 50 % of patients presented signs of β -lactam induced encephalopathy. These results confirm the importance of TDM to avoid neurotoxicity in ICU patients patient treated by β -lactam.

However, data are still lacking to confirm the impact of TDM on clinical outcome in ICU population. Several studies demonstrated that β -lactam PK/PD target attainment and/or continuous infusion administration was associated with an improvement of clinical outcome. Dulhunty et al. (52) related benefit of meropenem continuous infusion on clinical outcome rate against intermittent infusion (70% vs 43%, $p=0.037$) but not on mortality at 90 days (90% vs 80%, $p=0,47$). Lee et al. (53) demonstrated that concentrations observed of cefepime administered by continuous infusion, 7 times greater than MIC of enterobacteria was associated with maximum killing of bacteria for all the patients. Roberts et al. (54) reported a significant correlation between positive clinical outcome and increasing 50% $f T>\text{MIC}$ and 100% $f T>\text{MIC}$ ratios (OR, 1.02 and 1.56, respectively; $p < 0.03$), with significant interaction with sickness severity status. It was confirmed by other small studies that demonstrated better outcomes for critical ill patient with higher drug exposures (55,56). Our study was not designed to assess the impact of target attainment on clinical outcome, however we observed that being underdosed was correlated with a trend of an increase of length of stay in ICU, vs being normodosed (67.3 vs 44.9 days, $p=0.0508$). These results emphasize the importance to develop further studies designed to confirm the impact on TDM on clinical outcomes.

CONCLUSION

β -lactam treatment optimization is required in ICU patients, using adapted first dosing regimen. However, a large inter and inpatient variability of β -lactam in ICU patients is observed and target concentrations are not always obtained along the treatment. TDM-based approach of dose adaptation associated with indexed creatinine clearance monitoring are two ways to improve antibiotic exposure and to overcome pharmacokinetics variabilities in ICU patients. A multi-centre, prospective and comparative study is required to ascertain the impact of TDM with dosage adaptation in critically ill patients especially evaluating clinical outcome. An EEG prescribed systematically could be helpful to overcome neurotoxicity adverse effect caused by β -lactam supratherapeutic concentrations.

Fig.1: Study flow chart of 18-month observational study (n=nbr. of inclusion)

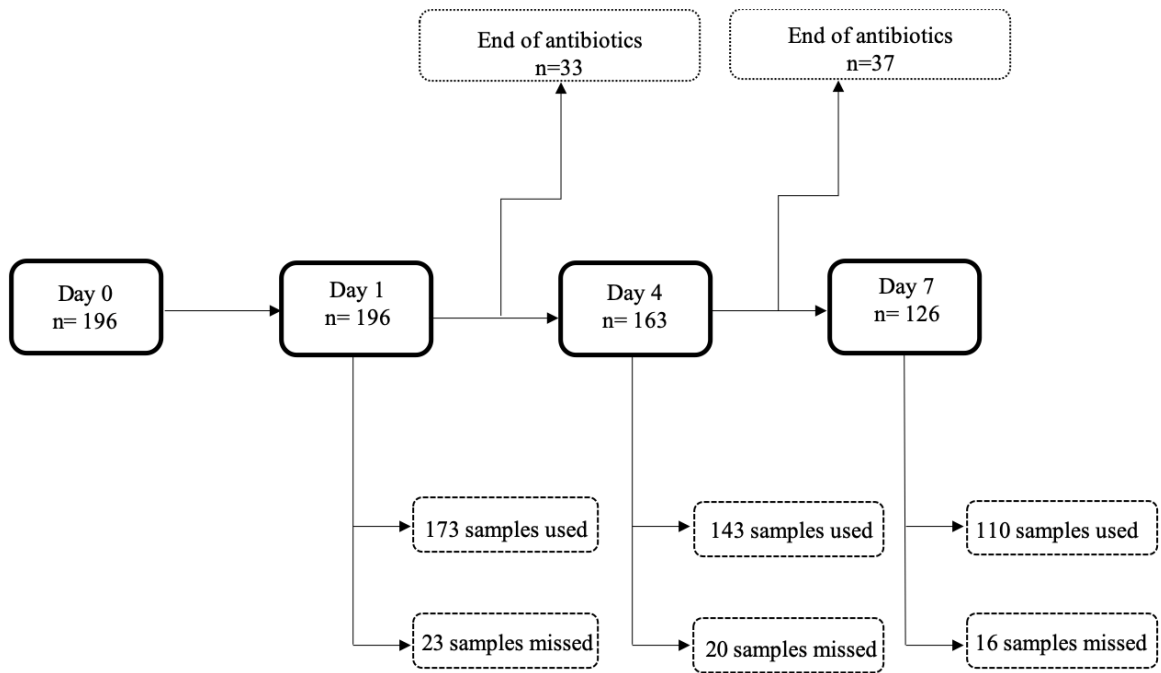


Fig. 2: Percentage of patients on target attainment, over drug exposure and under drug exposure at D1, D4 and D7 for each antibiotic: a) cefepime, n=99, b) ceftazidime, n=94, c) cefotaxime, n=161, d) meropenem, n=72.

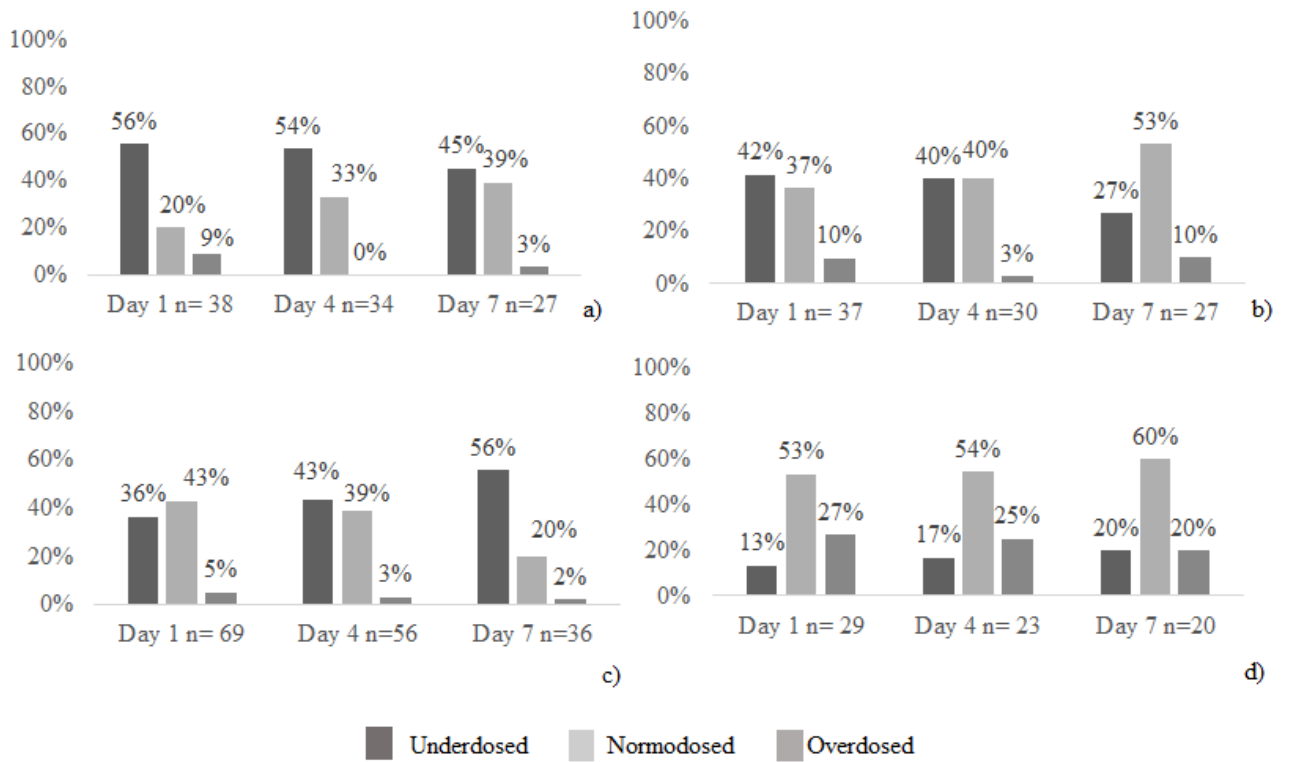


Fig. 3: ROC curve multivariate analysis (threshold value of creatinine indexed clearance associated with β -lactam overdosed)

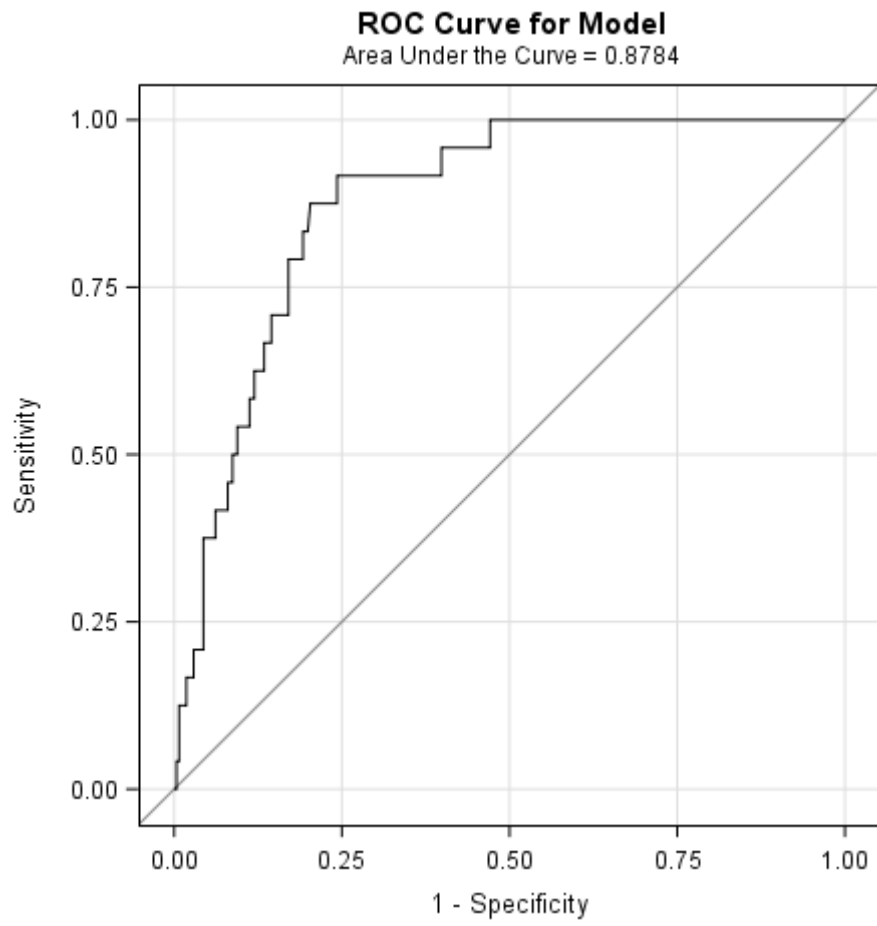


Fig. 4: Evolution over time of target attainment (%) in the different groups, n=95 : no dosage adjustment, adjustment D1-D4, adjustment D1-D4 and D4-D7, and adjustment D4-D7.

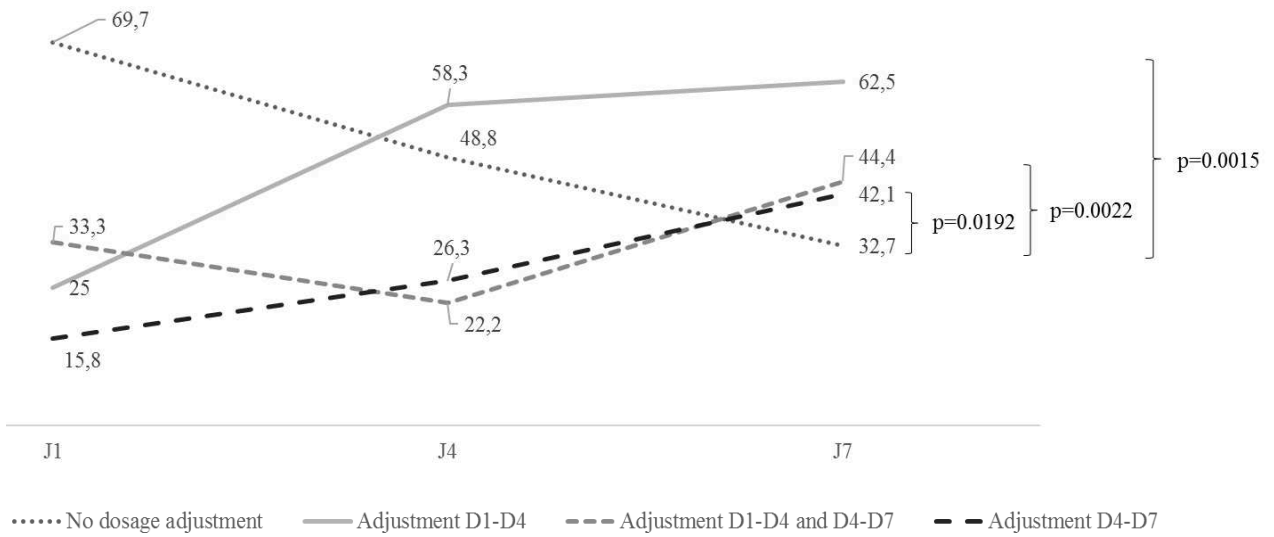


Table 1: Patient characteristics of the study population

Characteristics	Patients (n=170)
Age (years)	56 [53.6-58.4]
Male/female	110/60
Weight (kg)	75 ± 19
Height(cm)	170 [165- 178]
Body surface area (m ²)	1.88 [1.73- 2.01]
Body mass Index (kg/m ²)	25.4 [22.04 -27.78]
Characteristics	Inclusion (n=196)
SOFA at Day 1	4.0 [2.0-5.0]
Simplified acute physiology score (SAPS II)	39.0 [38.5 – 51.0]
Length of ICU stay (days)	33.0[17.0-67.0]
Duration of antibiotic therapy (days)	7.0 [5.0-10.0]
Continuous renal replacement therapy (CRRT)	12 (6%)
Extra corporeal Life Support (ECLS)	6 (3%)
Biological data at Day 0:	
hematocrit (%)	29.0 [26.0-34.0]
albuminemia (g/L)	29.0 [25.2- 33]
creatinine (µmol/L)	65.0[48.0-104.0]
creatinine clearance (µmol/L)	104.2[38.9-170.5]
indexed creatinine clearance (µL/min/1,73m2)	71.4[31.5-111.0]
Antibiotics (no. of patient treated) -n (%)	
Cefotaxime	80 (40%)
Cefepime	45 (22.5%)
Ceftazidime	41 (20.5%)
Meropenem	30 (15%)
Infection type -n (%)	
not documented	60 (30.6%)
documented	136 (69.4%)
Sampling type w/ organisms isolated -n (%)	
Bronchial sampling	70 (44.8%)
Blood culture	38 (24.6%)
UCBE	32 (20.5%)
Peritoneal liquid	1(0.6%)
Alveolar Broncho wash	3(1.9%)
CSF	3(1.9%)
Others	5 (3.5%)

References

1. 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 Nov 20;77:3–11.
2. 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.
3. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):R126.
4. Ulldemolins 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.
5. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(5):R206.
6. 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. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589–96.
7. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002 Jul;122(1):262–8.
8. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):462–7.
9. 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 Lond Engl.* 2019 Mar 29;23(1):104.
10. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 15;194(6):681–91.
11. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother.* 2016 Jun;48(2):81–90.

12. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Apr;43(2):155–70.
13. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, et al. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1881–9.
14. Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 May;38(5):931–6.
15. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect*. 2016 Jul;46(5):242–68.
16. Stabilis 4.0 [Internet]. [cited 2019 Apr 23]. Available from: <https://www.stabilis.org/>
17. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May;51(5):1725–30.
18. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3449–51.
19. 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.
20. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):R51.
21. Naeije G, Lorent S, Vincent J-L, Legros B. Continuous epileptiform discharges in patients treated with cefepime or meropenem. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1303–7.
22. Verdier M-C, Tribut O, Tattevin P, Le Tulzo Y, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Simultaneous Determination of 12 β -Lactam Antibiotics in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4873–9.
23. guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf
24. Legrand T, Vodovar D, Tournier N, Khoudour N, Hulin A. Simultaneous Determination

of Eight β -Lactam Antibiotics, Amoxicillin, Cefazolin, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cloxacillin, Oxacillin, and Piperacillin, in Human Plasma by Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul 22;60(8):4734–42.

25. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jan;71(1):196–207.

26. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Aug;14(4):390–6.

27. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Apr;43(4):523–7.

28. Dhaese SAM, Thoof ADJ, Farkas A, Lipman J, Verstraete AG, Stove V, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2019 Aug;52:75–9.

29. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit*. 2010 Aug;32(4):517–9.

30. De Waele JJ, Danneels I, Depuydt P, Decruyenaere J, Bourgeois M, Hoste E. Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 May;41(5):434–8.

31. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):443–9.

32. Udy AA, De Waele JJ, Lipman J. Augmented renal clearance and therapeutic monitoring of β -lactams. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr;45(4):331–3.

33. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment. FDA [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Jun 9]; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-cefepime-and-risk-seizure-patients-not-receiving-dosage-adjustments>

34. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):840–51; quiz 859.

35. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jung J, et al. Variability of piperacillin concentrations in relation to tazobactam concentrations in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Oct;48(4):435–9.
36. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Jan;52(1):1–8.
37. 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 Dec;57(12):6165–70.
38. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Mar;71(3):115–21.
39. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2017 Nov 14;21(1):276.
40. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jul;23(7):454–9.
41. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4360–7.
42. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014 Sep;40(9):1340–51.
43. Roberts JA, Ulldemolins 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 Oct;36(4):332–9.
44. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*. 2012 Jul 28;2(1):35.
45. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Mar;40(3):380–7.
46. 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 May;49(5):589–94.

47. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit.* 2012 Apr;34(2):160–4.
48. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 May;35(5):500–3.
49. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 2017;40(12):1171–98.
50. De Silva DA, Pan ABS, Lim S-H. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic waves in three Asian patients. *Ann Acad Med Singapore.* 2007 Jun;36(6):450–1.
51. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2013 Mar;34(3):327–31.
52. 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 01;192(11):1298–305.
53. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections. *J Infect.* 2007 May 1;54(5):463–8.
54. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis.* 2012 Jul 6;12:152.
55. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1535–45.
56. Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, Estilita J, Monteiro C, Salgueiro A, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients--a multicenter propensity matched analysis. *PloS One.* 2012;7(11):e49845.

β -Lactams continuous infusion in intensive care unit patients : target attainment, variability factors and therapeutic drug monitoring.

R. Guilhaumou 1*, C. Chevrier 1, JL. Setti 2, L. Velly 2.

Supplementary results

Supplementary Table 1 : Protocol of β -Lactam administration

β -Lactams	Loading dose (g per 30mn)	Maintenance dose (g per day)			
		Normal renal function	Moderate renal impairment (Clcr 30-60 mL/min)	Severe renal impairment (Clcr <30 mL/min)	Renal replacement therapy (RRT)
Cefepime	2	4	1	0.5	4
Cefotaxime	2	6	6	1	4
Ceftazidime	2	6	1	0.5	2 (4 for high dose, RRT >25ml/kg/h)
Meropenem	2	4	2	1	2

Cl cr : creatinine clearance

Supplementary Table 2: MIC threshold and β -Lactam defined target concentrations

Antibiotic	Recommended target concentration	MIC threshold
Cefotaxime	C _{ss} = 20-60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)
Cefepime	C _{ss} = 40-60 mg/L	8mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)
Ceftazidime	C _{ss} = 40-80 mg/L	8mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)
Meropenem	C _{ss} = 10-20 mg/L	2mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)

C_{ss} = target total steady state concentration following continuous administration

Supplementary Table 3: Repartition of isolated pathogens according to antimicrobial agent and corresponding ECOFFs (Eucast Epidemiological Cut off).

Pathogens	Cefepime, n (ECOFF, mg/L)	Cefotaxime, n (%) (ECOFF, mg/L)	Ceftazidime, n (%) (ECOFF, mg/L)	Meropenem, n (%) (ECOFF, mg/L)	Total n (%)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (0.125)	1 (NA)			3 (2.0%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7 (NA)			1 (NA)	8 (5.2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (0.125)	1 (0.5)		1 (0.125)	11 (7.2%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (ND)				2 (1.3%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (ND)	5 (NA)	1 (NA)	2 (8)	6 (3.9%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (0.125)	23 (0.25)	3 (0.5)	8 (0.125)	40 (26.1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.25)		1 (0.5)		2 (1.3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (0.125)	12 (0.25)	6 (0.5)		21 (13.7%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.125)				1 (0.65%)
<i>Morganella morganii</i>		1 (ND)		1 (0.25)	2 (1.3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (8)	3 (32)	16 (8)	2 (2)	26 (17.0%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.125)	2 (0.064)			3 (2.0%)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (0.125)			1 (NA)	4 (2.6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (8)	7 (4)	1 (NA)	1 (NA)	10 (6.5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		5 (0.064)			5 (3.3%)
<i>Achromobacter xyloans</i>			1 (NA)		1 (0.65%)
<i>Acinetobacter pitii</i>			1 (NA)		1 (0.65%)
<i>Raoultella ornithocolithic</i>				1 (NA)	1 (0.65%)
<i>Streptococcus constellatus</i>		1 (NA)	1 (NA)		2 (1.3%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2(ND)		2 (ND)		4 (2.6%)

ND : not determined

NA : not available

Supplementary Table 4: β -Lactam observed concentrations

	Cefepime (mg/L)	n	Cefotaxime (mg/L)	n	Ceftazidime (mg/L)	n	Meropenem (mg/L)	n
D1	41.9 (29.5-54.3)	38	29.6 (23.3-36.0)	69	54 (40.6-67.5)	37	21.2 (11.3-27.1)	29
D4	37.4 (31.7-43.1)	34	23.8 (18.9-28.7)	56	46.7 (37.4-56.0)	30	21.6 (15.2-27.9)	23
D7	43.4 (34.8-52.0)	27	21.3 (16.1-26.5)	36	67.9 (46.7-89.1)	27	18 (12.5-23.5)	20

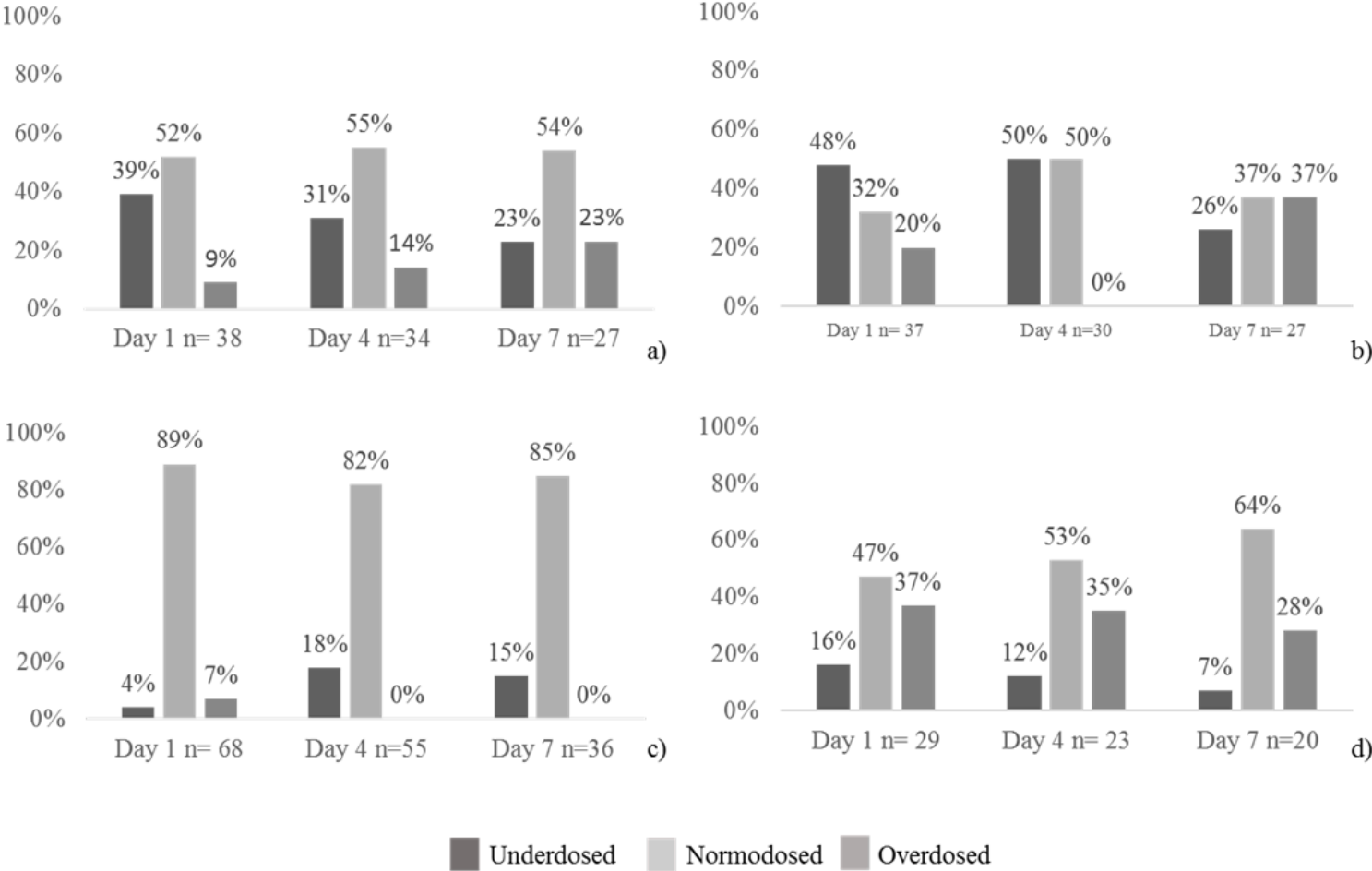
Data are presented as median and CI 95%

Supplementary Table 5 : Covariates associated with target attainment in patient presented dosage adjustment or not

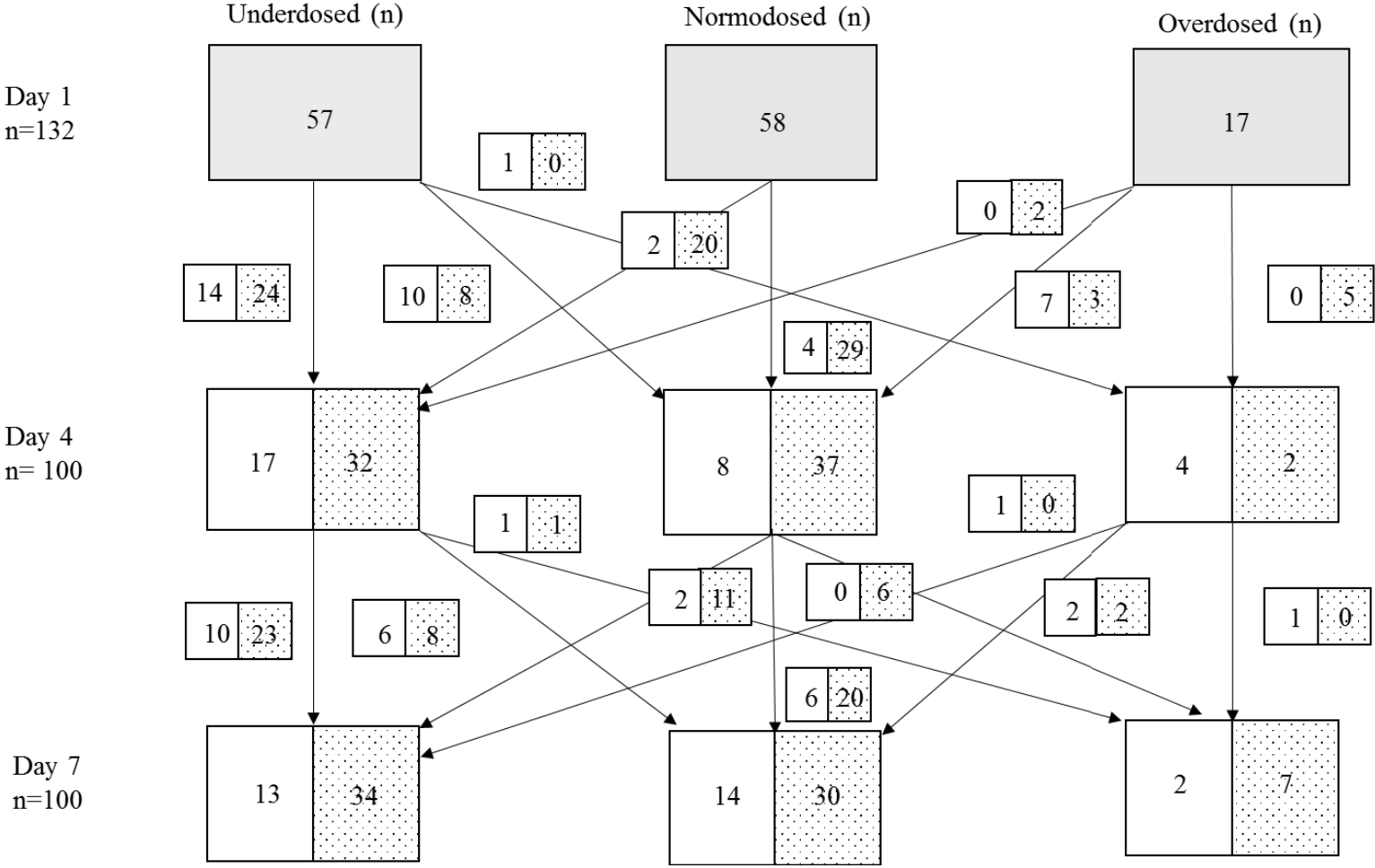
	All patients at D1 n= 196	<i>p</i>	Patients reaching target attainment at D4 without dosage adjustment, n=91	<i>p</i>	Patients reaching target attainment at D4 with dosage adjustment, n= 41	<i>p</i>	Patients reaching target attainment at D7 without dosage adjustment, n= 71	<i>p</i>	Patients reaching target attainment at D7 with dosage adjustment, n= 29	<i>p</i>
<u>Weight</u>	76.1 (71.8-80.4)	0.191	78.6 (73.0-84.2)	0.261	71.8 (65.0-78.5)	0.571	79.3 (73-85.6)	0.657	90.7 (52.1-129.0)	0.464
<u>Hematocrit</u>	29.0 (28.0-30.0)	0.130	28.7 (27.6-29.7)	0.175	29.9 (28.1-31.6)	0.457	29.6 (28.3-30.8)	0.760	27.7 (26.3-29.2)	0.165
<u>Albuminemia</u>	28.4 (27.7-29.2)	0.004	28.6 (27.5-29.7)	0.114	28.3 (26.0-30.0)	0.032	29.5 (28.2-30.9)	0.096	29.1 (27.0-31.2)	0.05
<u>Creatinine</u>	85.0 (76.0-95.0)	<0.0001	75.6 (62.0-89.2)	0.0010	77.7 (56.9-98.5)	0.009	83.5 (62.0-104.0)	0.0009	64.7 (42.8-86.7)	0.144
<u>Creatinine clearance</u>	124.3 (111.3-137.3)	<0.0001	125.9 (107.3-144.6)	0.0009	121.2 (96.1-146.3)	0.034	115 (94.3-135.7)	0.002	114 (80.7-147.3)	0.601
<u>Indexed creatinine clearance</u>	80.4 (72.0-88.8)	<0.0001	82.9 (69.8-95.9)	0.004	84.1 (64.9-103.3)	0.009	75 (60.1-89.9)	0.01	82.3 (59.9-104.6)	0.282

Data are presented as median and CI 95%

Supplementary Figure 1: Percentage of patient normodosed, overdosed or underdosed at D1, D4 and D7 for documented infections : a) cefepime, n= 82, b) ceftazidime, n=64, c) cefotaxime, n=113 and d) meropenem, n=50.



Supplementary Figure 2 : Evolution of patients underdosed, normodosed and overdosed at D1, D4 and D7, owing to dosage adjustment ?? or not.



4 Discussion

Nous avons observé dans notre étude que la cible thérapeutique ou l'objectif PK/PD ($100\% \int T > 4CMI$) n'était pas atteint pour un grand nombre de patients. A J1, on observait une forte proportion de patients en dehors de la cible qui était respectivement de 76 %, 49 %, 58 %, et de 43 %, pour le céfépime, le céfotaxime, la ceftazidime et le méropénème. L'administration des β -lactamines à posologie élevée et en perfusion continue ne semble donc pas suffisante pour permettre à tous les patients d'atteindre l'objectif PK/PD, lors de la mise en place d'un traitement probabiliste. Ces résultats confirment les données retrouvées dans la littérature par rapport à la variabilité des concentrations plasmatiques observées chez les patients de soins critiques. En effet, Dhaese et al. (65) ont démontré que parmi une population hétérogène de patients de soins critiques, seulement 37% et 75% des patients traités respectivement par pipéracilline et méropénème atteignaient l'objectif PK/PD ($100\% \int T > 4CMI$) pendant les deux premiers jours de traitement. De même, Aubert et al. (48) ont observé une grande variabilité interindividuelle des concentrations de ceftazidime malgré une perfusion continue à dose élevée. Dans leur étude, Taccone et al. (13) retrouvaient un fort pourcentage de patients en dehors de la cible thérapeutique pour la ceftazidime et le céfépime.

Concernant les variabilités inter individuelles, l'analyse des covariables a permis de démontrer que la clairance indexée à la créatinine était le facteur de variabilité inter individuelle le mieux corrélé au fait d'être sur ou sous-dosé. Ainsi d'après notre étude, la surveillance de la clairance indexée de la créatinine est à privilégier par rapport à la créatinine ou à la clairance de la créatinine pour adapter la posologie chez le patient de soins critiques. Ce résultat confirme les données retrouvées dans la littérature concernant le rôle déterminant de la fonction rénale dans l'atteinte de la cible thérapeutique (66). Ainsi, nombreuses sont les études qui ont mis en évidence qu'une augmentation de la clairance rénale était associée à un risque de sous dosage des β -lactamines et donc d'échec thérapeutique (67,68). À l'inverse une dégradation de la fonction rénale était susceptible d'entraîner un surdosage des β -lactamines et donc un risque de toxicité (69). Cependant, il a été démontré que dans certains cas, une insuffisance rénale permettait de compenser les facteurs de sous exposition et ainsi d'augmenter la probabilité d'atteindre l'objectif PK/PD (13).

Notre étude a permis également de déterminer un seuil de clairance de la créatinine indexée $\leq 40,4$ mL/min corrélé à un surdosage. Comparé aux données de la littérature, le seuil retrouvé dans

cette étude est nettement inférieur (70). Par exemple, la FDA recommande de réaliser des dosages plasmatiques du céfépime chez des patients présentant une clairance de la créatinine $\leq 60\text{mL}/\text{min}$ (71).

Concernant les variabilités intra individuelles, notre étude a mis en évidence la variation de la créatinine comme un facteur de variabilité intra individuelle pouvant influencer l'atteinte de la cible thérapeutique. En effet, l'amélioration de la fonction rénale (diminution de la créatinine) était corrélée au fait d'être sous dosé entre J1 et J4 et entre J4 et J7. Un patient dans la cible thérapeutique à J1 pouvait se retrouver sous dosé à J4, de part une amélioration de sa fonction rénale. Ces résultats confirment donc les données sur l'importance du rôle de la variabilité intra individuelle dans l'atteinte des concentrations cibles et l'intérêt du STP des bêta-lactamines dans les premières 48h du traitement et après tout changement physiologique des patients de soins critiques (6). Concernant la concentration d'albumine, plusieurs études ont démontré son influence sur les concentrations plasmatiques des β -lactamines fortement liées aux protéines plasmatiques (72). Notre étude a démontré une influence de la variation des concentrations d'albumine sur les concentrations plasmatiques des β -lactamines uniquement chez les patients bénéficiant de STP. Ce résultat est très surprenant car les variabilités intra individuelles sont censées être compensées par la mise en place du STP. De plus, le taux de fixation aux protéines plasmatiques des β -lactamines étudiées est très faible. Ainsi, la relation entre l'albumine, la concentration plasmatique en β -lactamines est très complexe chez le patient de soins critiques. En effet, il a été démontré que malgré une hypoalbuminémie, la concentration libre de β -lactamines fortement liés aux protéines plasmatiques n'était pas modifiée chez les patients de soins critiques ayant une augmentation de la clairance rénale (73).

Le traitement des patients de notre étude était initié de manière empirique, c'est-à-dire lorsque les bactéries ne sont pas encore identifiées et que leurs CMI ne sont pas disponibles. L'objectif PK/PD prenait donc en compte la valeur de l'ECOFF la plus élevée pour les principales bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée. A posteriori, le traitement était réévalué après documentation de l'infection et était adapté en fonction de l'ECOFF spécifique du germe identifié.

En probabiliste, les valeurs d'ECOFF choisies correspondaient au *P. aeruginosa* pour le méropénème, la ceftazidime et le céfépime et au *S. aureus* pour le céfotaxime. Concernant le

méropénème et la ceftazidime, on n'observait pas de grande différence entre la proportion de patients atteignant la cible thérapeutique à J1 avant et après documentation de l'infection (57% vs 47% et 42% vs 32% respectivement). À l'inverse, on observait une grande différence dans le taux d'atteinte de la cible thérapeutique avant et après documentation de l'infection chez les patients traités par céfépime et céfotaxime (24 % vs 52 % et 51 % vs 89 %, respectivement). Cette différence s'explique par l'écart important entre la valeur de l'ECOFF la plus élevée utilisée comme CMI cible dans des conditions empiriques et l'ECOFF spécifique des germes identifiés. Concernant le céfotaxime, le *S. aureus* avec un ECOFF de 4 mg/L n'a été observé que dans 7 infections sur 61 infections documentées. En revanche, le germe le plus fréquemment retrouvé était *E. coli* avec un ECOFF spécifique beaucoup plus faible (0,25mg/L). Concernant le céfépime, le *P. aeruginosa* avec un ECOFF de 8 mg/L a été retrouvé seulement dans 5 infections sur 44 infections documentées. Le germe le plus fréquemment retrouvé était *E. cloacae* avec un ECOFF spécifique de 0,125mg/L. Dans les conditions probabilistes, on part de l'hypothèse que les germes incriminés dans l'infection possèdent des CMI élevées, c'est pour cette raison qu'on prend toujours en compte la valeur de l'ECOFF la plus élevée vis-à-vis de l'antibiotique utilisé. Ceci contribue à optimiser les chances de succès thérapeutique en obtenant des concentrations efficaces très rapidement. Dans notre étude, les germes retrouvés après documentation de l'infection possèdent des ECOFF inférieurs aux ECOFF pris en compte en probabiliste ce qui permet d'expliquer l'augmentation de la proportion de patients dans la cible après documentation par rapport aux concentrations plasmatiques observées.

Dans le cadre d'un traitement probabiliste par céfépime, l'objectif PK/PD était donc atteint lorsque la concentration libre retrouvée en céfépime était supérieure à 4 fois la CMI de *P. aeruginosa* soit environ 40mg/L. Cependant, plusieurs données récentes sur la neurotoxicité de cette molécule ont permis de fixer un seuil de toxicité à 35 mg/L (74). Une concentration plasmatique cible de céfépime basée sur la CMI des entérobactéries (1 mg/L) dans les infections non documentées a donc été proposée (75,76). Ceci remettant en cause le choix de l'ECOFF du *P. aeruginosa* dans notre étude.

Ainsi, l'obtention de l'ECOFF spécifique d'espèce ou le calcul de la CMI précise du germe incriminé dans l'infection le plus tôt possible, permet d'adapter le traitement rapidement et contribue à l'optimisation de la prise en charge des patients de soins critiques (77).

L'individualisation du traitement par β -lactamines apparait donc essentielle pour optimiser la prise en charge des patients de soins critiques malgré un schéma d'administration initial adapté. Plusieurs études ont démontré l'impact du STP couplé à l'adaptation des posologies sur l'atteinte des concentrations cibles. Notamment, Patel et al. (78) qui ont démontré dans une population de patients grand brûlés la nécessité d'adapter les posologies chez 60% des patients grâce au STP. Blondiaux et al. (56) ont rapporté une augmentation de la proportion de patients dans la cible thérapeutique grâce au STP. Récemment, les experts de la SFPT et de la SFAR ont émis des recommandations portant notamment sur l'intérêt du STP dans le suivi des concentrations plasmatiques des β -lactamines afin d'augmenter les chances d'atteindre l'objectif PK/PD (6). Dans notre étude, le STP au cours du temps associé à l'adaptation des posologies entre J1-J4, entre J4-J7 et entre J1-J4 et J4-J7 a permis d'améliorer la proportion de patients atteignant la cible thérapeutique. Cependant, on observe que la proportion de patients en dehors de la cible demeure élevée à J4 et à J7 pour tout antibiotique confondu malgré l'adaptation des posologies. A J4 le pourcentage de patients en dehors de la cible était respectivement de 54 %, 46 %, 43 %, et de 40 % pour le céfépime, le céfotaxime, la ceftazidime et le méropénème. À J7, le pourcentage de patients en dehors de la cible était respectivement de 48 %, 58 %, 37 %, et 42 % pour le céfépime, le céfotaxime, la ceftazidime et le méropénème. Ces résultats s'expliquent par le fait que seulement 20% des patients qui présentaient un sous dosage ou un sur dosage bénéficiait du STP couplé à l'adaptation de posologie et confirme donc l'importance de sensibiliser les cliniciens à l'adaptation de posologie, principalement lors d'observation des concentrations infra-thérapeutique.

Concernant, l'impact du STP associé à l'adaptation des posologies sur la réponse clinique, notre étude a mis en évidence une corrélation entre le fait d'être sous ou sur-dosé et la durée de séjour en soins critiques. En effet, le fait d'être sous-dosé à J4 avait tendance à augmenter la durée de séjour des patients. Ainsi, le fait d'être dans la cible thérapeutique à J4 était considéré comme un facteur prédictif d'une durée de séjour plus courte. Il existe beaucoup d'étude dans la littérature qui ont démontré l'impact du STP sur l'atteinte des cibles thérapeutiques (57). Cependant, peu d'études ont mis en évidence l'impact du STP sur des critères cliniques ou microbiologiques (53,79).

Le STP peut être utilisé non seulement pour améliorer la réponse clinique, mais aussi pour réduire la survenue d'effets indésirables d'ordre neurologique. Les β -lactamines possèdent un certain nombre d'effets indésirables, dont la neurotoxicité. Plusieurs études de cas ont rapporté une corrélation entre des concentrations élevées de β -lactamines et une augmentation de la détérioration neurologique chez les patients en soins critiques (20,22,75). Concernant la gestion des effets

indésirables d'ordre neurologique, un EEG était réalisé uniquement chez les patients présentant des surdosages. Nous n'avons pas pu identifier un seuil de neurotoxicité car le nombre d'EEG mettant en évidence des signes d'encéphalopathie médicamenteuse n'était pas assez important. Par ailleurs, dans la pratique, on a pu observer que certains patients présentaient un surdosage malgré l'absence d'altération physiologique majeure. L'hypothèse de l'existence d'un polymorphisme génétique de la glycoprotéine de transport (Pgp) des β -lactamines au niveau de la barrière hémato encéphalique a été envisagée.

Ainsi, les résultats obtenus dans ce travail sont en faveur du STP couplé à l'adaptation des posologies pour augmenter les chances de succès thérapeutique et de réduire la survenue d'effets indésirables. Cependant, au vu du peu de données retrouvées dans la littérature concernant l'impact du STP sur les critères cliniques, une étude prospective multicentrique comparative entre deux cohortes de patients avec STP et sans STP est en cours pour mettre en évidence l'intérêt du STP sur l'atteinte de l'objectif PK/PD, la réponse clinique, la réponse microbiologique, et sur la prévalence des épisodes de neurotoxicité (Figure 9). Les critères d'efficacité sont basés sur la réponse clinique d'une part, selon les critères d'après De Waele (53): (1) résolution avec la disparition des symptômes cliniques liés à l'infection, (2) amélioration de l'état clinique et (3) échec thérapeutique. D'autres part selon différents paramètres cliniques tels que : la baisse de température $< 38,3$ sur plus de 24 heures, le nombre des globules blancs $< 11G/L$ ou une réduction de 25%, la durée sous ventilation mécanique, la durée de séjour en soins critiques, la survie et la durée du traitement antibiotique. Les critères de toxicité sont basés sur l'évaluation du nombre d'épisodes de neurotoxicité et sur la réalisation d'EEG systématiquement y compris pour des concentrations thérapeutiques à un jour donné ou bien pour des concentrations supra thérapeutiques.

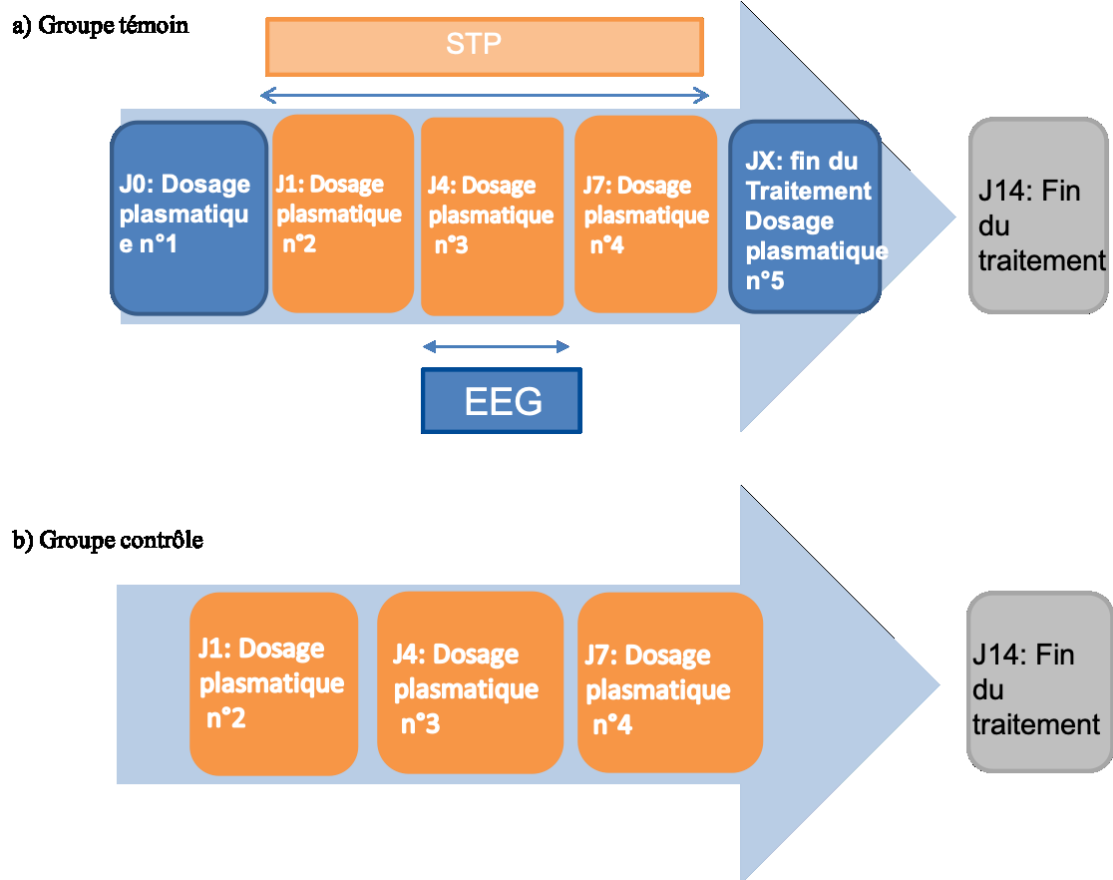


Figure 10 : Schéma de conduite de l'étude en cours

5 Conclusion et perspectives

Dans le contexte particulier du patient de soins critiques, la mise en place d'un schéma posologique initial adapté accompagné d'un STP joue donc un rôle prépondérant dans la stratégie de prise en charge de l'infection du patient de soins critiques, de part les modifications des paramètres pharmacocinétiques observées. En effet, les différentes perturbations physiologiques chez ces patients peuvent conduire à un risque de sous ou surdosage. L'administration des β -lactamines à posologie élevée en perfusion continue en association avec le STP et la surveillance de la fonction rénale contribuent donc à améliorer l'atteinte des objectifs PK/PD et le succès thérapeutique mais aussi à prévenir la survenue d'effets indésirables d'ordre neurologique liés au surdosage.

Une étude multicentrique, prospective et comparative est en cours afin de confirmer les données obtenues dans notre étude et afin d'apporter des éléments nouveaux concernant l'impact du STP sur la réponse clinique, la réponse microbiologique et sur l'atteinte des cibles thérapeutiques chez le patient de soins critiques traités par β -lactamines.

6 Bibliographie

1. Surveillance de la consommation des antibiotiques / 2018 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2019 Feb 18]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>
2. Pea F. Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 Feb 1;8(1):5–12.
3. Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, Falagas ME. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Jul;76(7):509–24.
4. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):840–51; quiz 859
5. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2433–40.
6. 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 Lond Engl*. 2019 Mar 29;23(1):104.
7. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 15;194(6):681–91.
8. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother*. 2016 Jun;48(2):81–90.
9. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Apr;43(2):155–70.
10. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jan;71(1):196–207.
11. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn 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 Feb;61(2):382–8.

12. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, et al. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 May;49(5):1881–9.

13. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):R126.

14. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Sep;72(3):381–93.

15. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2005 Oct;24(10):649–53.

16. Céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cefepime-Axepim-R-et-ses-generiques-rappel-des-risques-d-effets-indesirables-neurologiques-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-d-insuffisance-renale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

17. Céfépime: rappel des risques de réactions graves lors du non respect des posologies recommandées notamment en cas de d'insuffisance rénale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cefepime-rappel-des-risques-de-reactions-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-de-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>

18. Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, Bennis Y, Pizzoglio V, Micallef J. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 16;

19. Quirins M, Weiss N. Encéphalopathies médicamenteuses, une approche pratique pour le clinicien. *Prat Neurol - FMC.* 2014 Feb;5(1):39–48.

20. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 2017;40(12):1171–98.

21. De Silva DA, Pan ABS, Lim S-H. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic

- waves in three Asian patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Jun;36(6):450–1.
22. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2013 Mar;34(3):327–31.
 23. 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.
 24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165–228.
 25. 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.
 26. Shankar-Hari M, Singer M. Defining Septic Shock—Reply. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):456–456.
 27. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013 Apr 25;17(2):R65.
 28. 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. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
 29. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2005 Jan 1;365(9453):63–78.
 30. 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.
 31. van der Poll T, Opal SM. Host–pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jan 1;8(1):32–43.
 32. Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J*. 1998 Jun;77(6 Suppl):7–11; discussion 11-12.
 33. Gerber AU, Craig WA, Brugger HP, Feller C, Vastola AP, Brandel J. Impact of dosing intervals on activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. *J Infect Dis*. 1983 May;147(5):910–7.
 34. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial

- dosing of mice and men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Jan;26(1):1–10; quiz 11–2.
35. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis*. 2012 Jul 6;12:152.
36. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3449–51.
37. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Feb;48(2):125–30.
38. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345–51.
39. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio P-Y, et al. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63(3):564–7.
40. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Jan;56(2):236–44.
41. EUCAST: EUCAST [Internet]. [cited 2019 Feb 13]. Available from: <http://www.eucast.org/>
42. 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 Jun;14(6):498–509.
43. Udy AA, De Waele JJ, Lipman J. Augmented renal clearance and therapeutic monitoring of β -lactams. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr;45(4):331–3.
44. 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 Oct;24:1–6.
45. Ulldemolins 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.

46. 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 Dec;57(12):6165–70.
47. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R206.
48. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit*. 2010 Aug;32(4):517–9.
49. Pea F, Pavan F, Furlanut M. Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(7):449–62.
50. De Waele JJ, De Neve N. Aminoglycosides for life-threatening infections: a plea for an individualized approach using intensive therapeutic drug monitoring. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Oct;80(10):1135–42.
51. Delattre IK, Musuamba FT, Verbeeck RK, Dugernier T, Spapen H, Laterre P-F, et al. Empirical models for dosage optimization of four beta-lactams in critically ill septic patients based on therapeutic drug monitoring of amikacin. *Clin Biochem*. 2010 Apr;43(6):589–98.
52. 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 Jul;45(10–11):780–6.
53. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Mar;40(3):380–7.
54. 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 J Int Soc Burn Inj*. 2015 Aug;41(5):956–68.
55. 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 May;49(5):589–94.
56. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 May;35(5):500–3.
57. 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 Oct;36(4):332–9.

58. 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 Oct;46(4):367–75.
59. Rigo-Bonnin R, Juvany-Roig R, Leiva-Badosa E, Sabater-Riera J, Pérez-Fernández XL, Cárdenas-Campos P, et al. Measurement of meropenem concentration in different human biological fluids by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Aug;406(20):4997–5007.
60. 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 Nov 20;77:3–11.
61. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect*. 2016 Jul;46(5):242–68.
62. 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.
63. Verdier M-C, Tribut O, Tattevin P, Le Tulzo Y, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Simultaneous Determination of 12 β -Lactam Antibiotics in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection: Application to Therapeutic Drug Monitoring ∇ . *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4873–9.
64. guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf [Internet]. [cited 2019 Feb 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf
65. Dhaese SAM, Thoof ADJ, Farkas A, Lipman J, Verstraete AG, Stove V, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2019 Aug;52:75–9.
66. Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, et al. β -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Feb;41(2):162–6.
67. Carrié C, Legeron R, Petit L, Ollivier J, Cottenceau V, d'Houdain N, et al. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *J Crit Care*. 2018 Dec;48:66–71.
68. Huttner A, Von Dach E, Renzoni 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 Apr;45(4):385–92.

69. Conil J-M, Georges B, Mimoz O, Dieye E, Ruiz S, Cougot P, et al. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2006 Nov 27;32(12):2063–6.
70. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2017 Nov 14;21(1):276.
71. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment. FDA [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Jun 9]; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-cefepime-and-risk-seizure-patients-not-receiving-dosage-adjustments>
72. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Jan;52(1):1–8.
73. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Mar;71(3):115–21.
74. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Jul;23(7):454–9.
75. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R51.
76. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Oct;54(10):4360–7.
77. Leone M, Bourgoïn A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):462–7.
78. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients—a one-year prospective study. *Ther Drug Monit.* 2012 Apr;34(2):160–4.
79. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1535–45.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ :

Introduction - Malgré un schéma d'administration des bêta-lactamines à posologie élevée et en perfusion continue, de nombreux patients se retrouvent en dehors de la cible thérapeutique. En effet, le patient de soins critiques est soumis à des altérations physiologiques qui engendrent une variabilité pharmacocinétique des bêta lactamines (BL). L'objectif de cette étude est de déterminer (1) la proportion de patients compris et en dehors de la cible thérapeutique, (2) d'identifier les facteurs de variabilité pharmacocinétique et (3) d'évaluer l'impact du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) sur l'atteinte de la cible thérapeutique.

Matériel et méthode - Une étude prospective observationnelle a été menée entre Octobre 2015 et Mai 2017 sur 170 patients traités par l'une des 4 BL suivantes : céfépime, céfotaxime, ceftazidime ou méropénème. L'objectif PK/PD était défini par $\int T > 4CMI = 100\%$ (pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de BL (f) est supérieure à 4 fois la CMI). Les dosages plasmatiques étaient réalisés à J1, J4 et J7 du début de l'antibiothérapie. Les concentrations plasmatiques obtenues étaient comparées à la cible thérapeutique. L'impact des covariables et du STP sur l'atteinte de la cible thérapeutique était évalué aux moyens d'analyses univariée et multivariée (Modèle GEE).

Résultats et discussion - Plus d'un tiers des patients étaient en dehors de la cible thérapeutique. À J1, l'incidence des patients normo-dosés était respectivement de 20%, 51%, 42%, 57% pour le céfépime, la céfotaxime, la ceftazidime, et le méropénème. Les facteurs de variation inter-individuelle qui influençaient l'atteinte de la cible thérapeutique étaient la créatinine, la clairance de la créatinine et la clairance indexée à la créatinine ($p < 0,05$). La clairance de la créatinine indexée était significativement associée au fait d'être sur-dosé ou sous-dosé. Une adaptation de posologie entre J1-J4, J4-J7 ou entre J1-J4 et J4-J7 permettait d'augmenter le pourcentage de patients dans la cible. Le fait d'être sous-dosé à J4 avait tendance à être corrélé à une augmentation de la durée d'hospitalisation (67,3 jours vs 44,9 jours $p = 0,0508$). Sur 16 EEG prescrits chez les patients surdosés, la moitié montrait des signes d'encéphalopathie médicamenteuse.

Conclusion - Une forte proportion de patient se retrouve en dehors de la cible thérapeutique malgré l'administration des BL selon un schéma posologique adapté. Ainsi, le STP couplé à l'adaptation de posologie et la mesure de la clairance de la créatinine indexée sont deux moyens contributifs de l'amélioration de la prise en charge du patient de soins critiques traités par bêta-lactamines.

Mots clés - Suivi thérapeutique pharmacologique-bêta-lactamines-patients de soins critiques