



HAL
open science

**L'augmentation des posologies en β -lactamines
permet-elle de réduire le taux d'échec thérapeutique
chez les patients en hyperclairance rénale traités pour
une pneumopathie associée aux soins ?**

Grégoire Chadeaux

► **To cite this version:**

Grégoire Chadeaux. L'augmentation des posologies en β -lactamines permet-elle de réduire le taux d'échec thérapeutique chez les patients en hyperclairance rénale traités pour une pneumopathie associée aux soins ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02433710

HAL Id: dumas-02433710

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02433710v1>

Submitted on 9 Jan 2020

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.

THÈSE

Pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement
Le 4 septembre 2019

Par **Grégoire CHADEFaux**
Né le 6 juillet 1989 à La Rochelle (17)

L'augmentation des posologies en β -lactamines permet-elle de réduire le taux d'échec thérapeutique chez les patients en hyperclairance rénale traités pour une pneumopathie associée aux soins ?

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Cédric CARRIE

Rapporteur de thèse

Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER

Membres du Jury

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN.....Présidente

Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER.....Rapporteur

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS.....Juge

Monsieur le Docteur Walter PICARD.....Juge

Monsieur le Docteur Cédric CARRIE.....Juge

« Qui ne doute pas acquiert peu »

Léonard de Vinci

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. A votre investissement quotidien auprès des internes, de l'enseignement et de la recherche médicale.

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN,

PU-PH d'anesthésie-réanimation, CHU de Bordeaux

Chef de service – Hôpital Pellegrin

Unité INSERM 688

Université de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. A votre implication au sein de ce grand service d'anesthésie réanimation. Pour les opportunités futures que vous m'offrez. Je saurai être à la hauteur de votre confiance.

Je vous prie de recevoir mon sincère respect et ma plus grande gratitude.

Madame le Professeur Claire DAHYOT FIZELIER,

PU-PH anesthésie-réanimation, CHU de Poitiers

Réanimation chirurgicale et neuro chirurgicale

Unité INSERM 1070

Université de Poitiers

Vous m'avez fait l'honneur de rapporter et de juger ce travail. Pour m'avoir permis de bénéficier de votre grande expertise sur ce sujet. Pour nous avoir permis d'enrichir cette réflexion autour de ce travail.

Veillez recevoir mon sincère respect et ma plus grande gratitude.

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS,

PU-PH d'anesthésie réanimation – CHU de Bordeaux

Chef de Pôle

Unité INSERM 1034, biologie des maladies Cardio-Vasculaires

Université de Bordeaux

Merci de m'avoir accordé ta confiance très tôt. Pour m'avoir permis de participer à des projets passionnants, pour ta disponibilité et ton envie de transmettre. Sois assuré de mon profond respect pour ce que tu apportes à notre spécialité et ce que tu as construit.

Merci de ta confiance, je m'efforcerai d'être à la hauteur.

Monsieur le Docteur Cédric CARRIÉ,

PH d'anesthésie-réanimation – CHU de Bordeaux

Service de réanimation chirurgicale et traumatologique

Merci de m'avoir permis de participer à ce beau projet. Travailler avec toi aura été une des expériences les plus enrichissantes de mon internat. Merci de m'avoir fait confiance très vite. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Reçois mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Monsieur le Docteur Walter Picard,

PH d'anesthésie-réanimation – CH de Pau

Chef de service réanimation polyvalente

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Mon passage dans le service restera un moment marquant de mon internat, ces 6 mois m'ont énormément apporté. Merci de m'avoir autant transmis médicalement, intellectuellement mais aussi humainement.

Sois assuré de mon réel respect et de ma grande reconnaissance.

A mes mentors,

Le Dr S. Oger, la sérénité. Les Drs A. Dewitte et O. Joannes-Boyou, le doute. Le Dr M. Série, l'esprit. Le Pr M. Biais, le travail. Le Dr J. Dartois, l'expérience. Le Dr F. Garcia, l'humilité. Le Dr C. Guesdon, la réflexion. Le Dr C. Carrié, la rigueur et le Dr L. Stecken, le sang-froid.

*

Merci aux Drs Verchère et Stecken, aux équipes de neuro-réanimation et au déchocage lourd pour leur accueil futur. Me permettre de continuer à évoluer à vos côtés est une très grande fierté. Je saurai m'investir quotidiennement pour être à la hauteur de vos équipes.

Aux équipes médicales et paramédicales de réa et du bloc. J'ai un profond respect pour votre investissement et votre travail. J'ai beaucoup appris et beaucoup grandi à vos côtés.

Merci.

Un remerciement particulier à mes patients passés et futurs. Merci de me laisser quotidiennement partager votre intimité. A l'image de ce manuscrit, merci de nous aider à avancer égoïstement dans nos interrogations. Recevez mon plus grand respect.

A mes confrères,

Aux tout premiers CONS-Frères,

Les Drs Mazito, Bertail, Bildouze, Combite, Kake, Metap', Laplace, Percheron, Nonos, Prouty, Dupouy, Thelier, le Maitre Velasco sans oublier leur plus un et leur lignée !

Grandir à vos côtés a vraiment été un plaisir du quotidien. Vous avez transformé mes études. Vous voir évoluer dans vos vies réciproques me remplit de joie et de fierté. Vous êtes chacun à votre manière un exemple.

A ma promotion DESAR 2014, sans débat le meilleur millésime. Soudé dans les gardes, les répart' mais surtout dans les apparthatons.

Merci à mes potes du DESAR, travailler avec vous est une chance.

Guillaume, le référent triso. Besthi, « fils » tu n'es pas passé loin de la prison à Périgueux mais tu as bien redressé la barre. Stef, bravo pour ce que tu as fait pour les internes, pressé de continuer nos multiples projets. Labarchède tes grandes qualités me font oublier tes soucis d'alcool... Nico accroche-toi mec ! C'est top ce que tu fais.

Au Dr C.Chassier, aussi pédagogue que drôle.

Au Dr Bellaroussi, le meilleur des VP.

A l'ensemble de mes co-internes, plus particulièrement Camille, David, Robin, Jerem, Marianne, Julien, Johnny, Kevin, Elie, Julie, Marine, Jean, Lucile, La team twerk : Broit', Anissa, Marion. Le gang : Mathieu, Bastien, Théo, Hugo. Karim, Emeline, Pierre, Thomas G, Deborah, Capitête, le Bleu, Flo, Thomas JF, Alex, Corentin et Antoine.

A ma Famille,

A mes Parents, merci pour tout. Pour avoir rendu ces 11 ans d'études presque faciles. Pour m'avoir accompagné avec bienveillance et encouragements dans ces choix parfois jonchés d'embuches.

Maman, merci de m'avoir fait sensible, de m'avoir transmis tes valeurs et appris tes talents. Ta fierté de mère n'est rien face à ma fierté de fils.

Papa, merci de m'avoir fait fort, pour ton écoute, tes conseils, ton appui et ton soutien dans toutes les difficultés. J'espère te ressembler.

A mes 4 sœurs, Céline, Doro, Quitou et Sophie,

Une de mes plus grandes fiertés. Vous êtes toutes différentes mais vous vous rejoignez par vos grandes qualités. Quand je me sens dépassé, je pense à vous et à tout ce que vous arrivez à mener de front, à vos choix courageux. Quel bel exemple vous m'offrez.

A Sophie, ma jumelle. Tu garderas à vie ta place particulière. Nos petits différents ne sont rien face à la grande fierté et à l'amour que je te porte.

A mes deux beaux-frères, pour leurs qualités d'homme, de père et aujourd'hui de frère.

A mes neveux et nièces, au plaisir de vous voir grandir et découvrir.

A la famille Tierny pour votre accueil chaleureux.

A mes Amis,

Mes vieux potes,

A Totor, pour ton irrégularité au *beer-pong*, pour ton shampoing au coca, pour avoir quitté Paris pour moi et pour la qualité de notre relation,

A Mama, pour m'avoir ramené sur ton dos après mon sacre à l'Aca (ma mère t'en remercie encore aussi), pour m'avoir appris à péter les glaçons, pour être l'investisseur le plus couillu des States.

A Max, pour m'avoir appris à nettoyer la cuisine après la Savora, pour m'avoir supporté en Corse, pour tes conseils et ton écoute.

Aux « Rochelais », Polo, John, Mia, Marceau, Capu, Marine, Jean, Astrid, Olivia, Flo, Guillaume, Manu, Eléonore, Mégane, Quentin.

A ces étés passés aux quatre coins de France et d'Europe, à nos nombreuses soirées partagées. J'espère que nous saurons continuer à trouver des prétextes pour nous réunir.

Aux Bordeluches,

Pour m'avoir supporté depuis 10 ans presque sans broncher. Nos moments passés ensemble me font oublier le reste.

Particulièrement,

Tim pour ton précieux soutien de coloc et ton sens du partage, Bapt tes attentions, Ben ta cuisine, Bob ton dernier Allo-Apéro, Douds tes histoires de chasses, Tonio ton dernier whisky, et Gui pour tes vanes.

Vanina pour le Cub Or, Victoria pour le champagne, Sara pour le faire taire, Anne-Claire pour le coup de genou, Anne-K

A Toi Chloé, mon équilibre.

A tes innombrables relectures et conseils. A notre complicité, nos voyages, nos danses, nos défis, nos projets... Pour ta présence et ton soutiens indestructible.

Chaque minute passée à tes cotés renforce mon amour et mon admiration.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES FIGURES	9
INTRODUCTION	11
1. PNEUMOPATHIES ASSOCIEES AUX SOINS : POURQUOI OPTIMISER L'ANTIBIOTHERAPIE ?	11
1.1. EPIDEMIOLOGIE DES PNEUMOPATHIES ASSOCIEES AUX SOINS	11
1.2. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE	12
2. INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES (PK/PD) EN REANIMATION	14
2.1. RAPPELS SUR LES PROPRIETES PK/PD DES B-LACTAMINES	14
2.2. INTERETS ET LIMITES D'UNE OPTIMISATION PK/PD CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION	17
3. PROBLEMATIQUE DE L'AUGMENTATION DE LA CLAIRANCE RENALE (ACR) EN REANIMATION	19
3.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES	19
3.2. CONSEQUENCES CLINIQUES (SOUS-DOSAGE ET ECHEC THERAPEUTIQUE)	22
3.3. PREVENTION DU SOUS DOSAGE	23
3.3.1. MODALITES D'ADMINISTRATION	23
3.3.2. AUGMENTATION DES POSOLOGIES	24
4. OBJECTIF DE L'ETUDE	27
ARTICLE ORIGINAL	28
ABSTRACT	30
METHODS	33
RESULTS	37
DISCUSSION	38
CONCLUSION	41
REFERENCES	44
DISCUSSION	57
CONCLUSION	61
BIBLIOGRAPHIE	62
SERMENT D'HIPPOCRATE	67

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Antibiothérapie probabiliste recommandée (d'après la RFE SRLF/SFAR 2016 ¹).....	14
Figure 2. Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) de l'action des antibiotiques (d'après Tsai, Lipman 2015 ¹³).....	16
Figure 3. Modélisation pharmacocinétique de la MPC et MSW (d'après Gianvecchio ¹⁸).....	17
Figure 4. Physiopathologie du patient de réanimation et propriétés physiques des antibiotiques (d'après Luyt et coll. ⁹).....	18
Figure 5. Physiopathologie de l'hyperclairance (d'après Udy et coll. 2010 ³²).....	21
Figure 6. Score ARTIC (d'après Barletta et coll. 2017 ³⁶).....	22
Figure 7. Protocole d'antibiothérapie de réanimation chirurgicale et traumatologique du CHU de Bordeaux – Octobre 2017.....	27
<u>ARTICLE ORIGINAL</u>	
Table 1. Empirical antibiotic therapy protocol for HAP-VAP in ARC patients ($CL_{CR} > 150$ ml/min).....	50
Table 2. Characteristics of the population.....	51
Figure 1. Study flow chart.....	52
Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of ARC patients treated by conventional (control group) or increased (treatment group) β -Lactams dosing regimens for a first episode of HAP-VAP.....	53
Figure 3. Distribution of Hazard-ratios adjusted on propensity score, SAPS 2, PaO_2/FiO_2 , and time of occurrence after bootstrapping simulations (5000 simulations).....	54
Supplementary data 1. Distribution of propensity score between treatment and control groups.....	55
Supplementary data 2. Distribution of therapeutic failure rates according to initial antibiotic treatment.....	56
Supplementary data 3. Median values of MIC according to initial antibiotic treatment.....	57

ABREVIATIONS

ACR : Augmentation de la clairance rénale

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CAZ : Ceftazidime

CFR : Claforan

CRO : Ceftriaxone

CL_{Cr} : Clairance de la créatinine mesurée (échantillon urinaire des 24h)

eCL_{Cr} : Clairance de la créatinine estimée (formule de Cockcroft & Gault)

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DSR : Débit Sanguin Rénal

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FEP : Cefepime

USI : Unité de soins intensifs

IDSA: Infectious Diseases Society of America

CPM : Concentration Prévenant les Mutants Résistants

FSM : Fenêtre de Sélection de Mutants Résistants

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PIP : Pipéracilline

PAS : Pneumopathie associée aux soins

PTZ : Pipéracilline Tazobactam

PK : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamique

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TDM : Therapeutic Drug Monitoring

INTRODUCTION

1. Pneumopathies associées aux soins : pourquoi optimiser l'antibiothérapie ?

1.1. Epidémiologie des pneumopathies associées aux soins

Une pneumopathie associée aux soins (PAS) est définie comme une infection du parenchyme pulmonaire acquise à partir de 48h après l'admission en hospitalisation. On distingue par ailleurs une sous-catégorie de pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)^{1,2}.

Les pneumopathies associées aux soins (PAS) sont la première infection nosocomiale chez les patients de réanimation (65% des infections nosocomiales). Selon le récent rapport du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), en 2016, 90% des PAS étaient des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), soit une incidence de 15,46 PAS pour 1000 jours d'intubation³. Une étude internationale rétrospective de grande ampleur portant sur 27 réanimations européennes retrouvait une incidence proche (18% pour 1000 jours d'intubation)⁴.

Cette infection est associée à un taux de décès avoisinant les 20%. Cependant, la mortalité attribuable reste débattue, estimée entre 5 et 13%. La mortalité attribuable est probablement plus importante dans certaines populations à risque comme les patients BPCO. L'impact des PAS sur la morbidité n'est cependant pas discutable. L'existence d'une pneumopathie nosocomiale allonge la durée de séjour en réanimation et la durée de ventilation : 25 jours contre 13 jours selon une étude multicentrique⁴. Son impact sur la durée de séjour a montré un surcout significatif du séjour hospitalier⁵.

Les PAS sont à ce jour la première cause de prescription d'antibiotique en réanimation, faisant de cette pathologie un élément central de la lutte contre les résistances bactériennes. Ces constatations font de la prise en charge des PAS un véritable enjeu de santé publique.

1.2. Principes de prise en charge

La prise en charge de la PAS a récemment fait l'objet de recommandations françaises et américaines ^{1,2} (**figure 1**).

Les β -lactamines constituent le traitement recommandé de première ligne dans le traitement des PAS ^{1,2}. La durée d'hospitalisation, le terrain respiratoire, la gravité du patient et les facteurs de risque d'infection à bactéries multirésistantes (BMR) sont à considérer au moment de l'initiation du traitement. Le recours à une bithérapie par aminoside est recommandé en cas de choc septique ou de pneumopathie nosocomiale tardive. Une désescalade thérapeutique est recommandée pour un antibiotique de spectre plus étroit dès l'obtention de l'antibiogramme. La durée d'antibiothérapie ne doit pas dépasser 7 jours pour la PAS non compliquée.

Chez les patients les plus graves, le pronostic est en étroite relation avec la précocité d'une antibiothérapie adaptée par son spectre mais aussi par sa dose et son mode d'administration ^{7,8}. Ainsi lors d'un sepsis grave, des études suggèrent même que chaque heure passée hors antibiothérapie efficace entraîne une augmentation de la mortalité mesurable ⁹.

La connaissance, la considération et l'anticipation des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du patient de réanimation sont des éléments essentiels dans la réussite thérapeutique ¹⁰.

Figure 1. Antibiothérapie probabiliste recommandée (d'après la RFE SRLF/SFAR 2016¹)

Cadre nosologique	Classes thérapeutiques	Molécules	Posologies ^a
Pneumonie précoce < 5 jours En l'absence de choc septique ou de facteurs de risque de BMR	Béta-lactamine inactive contre <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G type Céfotaxime Si allergie aux Béta-lactamines Lévofloxacine	3 à 6 g/j 3 à 6 g/j 500 mg x 2/j
Pneumonie précoce < 5 jours Et choc septique, en l'absence de facteurs de risque de BMR	Béta-lactamine inactive contre <i>P. aeruginosa</i> + Aminoside ^b ou + Fluoroquinolone	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G type Céfotaxime Exemple: Gentamicine ou Exemple: Ofloxacine Si allergie aux Béta-lactamines Lévofloxacine + Gentamicine	3 à 6 g/j 3 à 6 g/Jour 8 mg/kg/j 200 mg x 2/j 500 mg x 2/j 8 mg/kg/j
Pneumonie tardive ≥ 5 jours Ou autre facteur de risque de bacille à Gram négatif non fermentant	Béta-lactamine active contre <i>P. aeruginosa</i> + Aminoside ^b ou Fluoroquinolone	Ceftazidime ou Céfépime ou Pipéracilline-tazobactam ou si portage de BLSE ^c Imipenem-cilastatine ou Méropénème + Amikacine ^d ou Ciprofloxacine Si allergie aux Béta-lactamines Aztréonam + Clindamycine	6 g/j 4 à 6 g/j 16 g/j 3 g/j 3 à 6 g/j 30 mg/kg/j 400 mg x 3/j 3 à 6 g/j 600 mg x 3 à 4/j
Facteurs de risque de SARM	Ajout d'un antibiotique actif contre le SARM	Vancomycine ou Linézolide	15 mg/kg puis 30 à 40 mg/kg/j 600 mg x 2/j

^a Posologies données à titre indicatif pour un patient avec fonction rénale normale et poids standard ; ^b Privilégier l'usage des aminosides par rapport aux fluoroquinolones pour limiter l'émergence de BMR ; ^c Selon les critères de la RFE « Réduire l'utilisation des antibiotiques en réanimation » ; ^d Utiliser en priorité l'amikacine par rapport à la gentamicine en raison de son activité sur les bacilles à Gram négatif non fermentants

BMR : bactérie multirésistante ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

Facteurs de risque de bacille à Gram négatif non fermentant : antibiothérapie dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie, hospitalisation de plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie, recours à une séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie, choc septique, syndrome de détresse respiratoire aigu ; Facteurs de risque de SARM : prévalence locale de SARM élevée, colonisation récente du patient à SARM, lésion cutanée chronique, dialyse chronique

2. Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) en réanimation

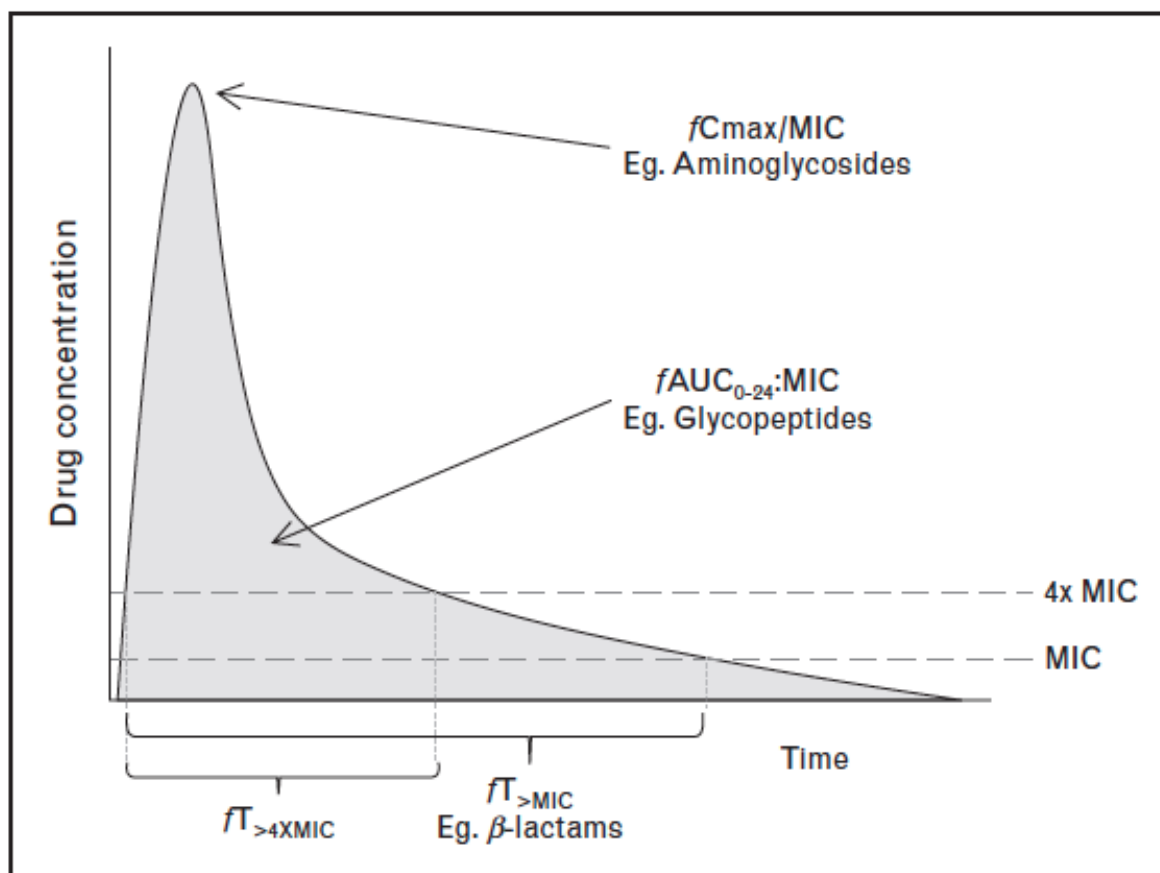
2.1. Rappels sur les propriétés PK/PD des β -lactamines

Les cibles des β -lactamines sont les protéines de liaison membranaire bactérienne (PLP). Le mécanisme principal est une inhibition de leur synthèse permettant une destruction de la bactérie par autolyse. Les β -lactamines sont des molécules hydrophiles avec une fixation protéique généralement faible. Seule la fraction libre dite ionisée est active. Leur demi-vie est courte sauf pour la ceftriaxone. L'élimination des β -lactamines est à prédominance urinaire. La présence d'une insuffisance rénale nécessitera une diminution des posologies pour prévenir les risques de surdosage. Les surdosages peuvent donner lieu à des effets secondaires parfois graves qu'il est nécessaire de prévenir. L'encéphalopathie iatrogène est la plus fréquente ; le céfépime, la ceftazidime et la pipéracilline sont les plus fréquemment en cause ¹². Des guides de pratique clinique comme le Groupe Pour le Rein (GPR) permettent d'aider le prescripteur ¹¹.

Les β -lactamines sont des antibiotiques dont l'activité antibactérienne est temps-dépendante (**figure 2**). Cela signifie que leur efficacité dépend du temps où la concentration en antibiotique au niveau du site infecté est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie ciblée : $ft > CMI$. La CMI est définie comme la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C. In vitro, l'efficacité antibactérienne maximale des β -lactamines serait une concentration plasmatique libre entre 4 et 6 fois la CMI ^{13,14}.

En pratique clinique, plusieurs études montrent que le taux de succès thérapeutique est en étroite relation avec le temps passé à des concentrations sériques supérieures à la CMI du germe. Chez les patients les plus graves, le taux de succès thérapeutique était maximal lorsque la durée d'exposition à des concentrations supérieures à la CMI était de 100% du temps ($100\%ft_{>CMI}$) ^{13,15}.

Figure 2. Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) de l'action des antibiotiques (d'après Tsai, Lipman 2015¹³)

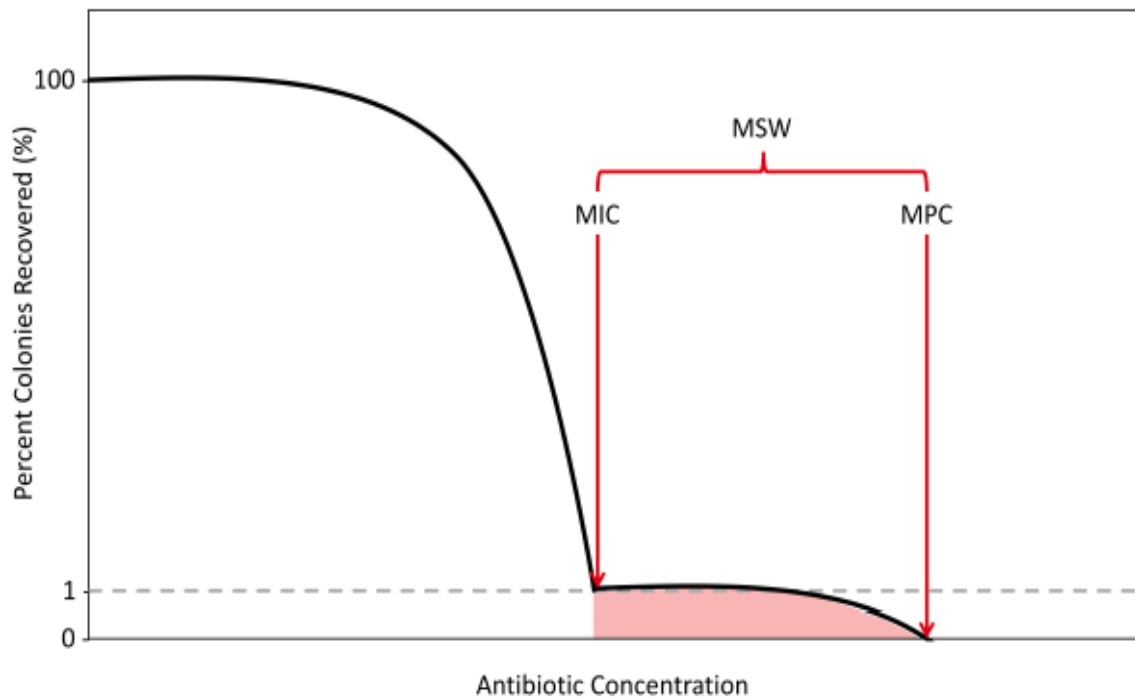


MIC = Minimal Inhibitrice Concentration (CMI)

De plus, la diffusion tissulaire en antibiotique doit être prise en compte. Pour exemple, Boselli et coll. ont étudié la diffusion de l'association pipéracilline-tazobactam dans le milieu alvéolaire chez 40 patients traités pour une PAVM à entérobactéries. Les auteurs ont démontré que la diffusion alvéolaire de la pipéracilline était comprise entre 40 et 50%. Ainsi, pour obtenir la CMI alvéolaire supérieure fixée par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) de 12mg/l, la concentration sérique devait être comprise entre 35 et 40mg/l. Cette observation renforce l'idée d'obtenir des concentrations sériques en antibiotiques bien supérieures à la CMI ¹⁶.

En outre, le risque de sélection de mutants résistants rejoint ce constat. Tout inoculum contenant par définition de multiples sous-populations bactériennes, la concentration prévenant la sélection de mutants résistants (CPM) est définie par la CMI de la première sous-population la moins sensible de l'inoculum étudié. La fenêtre de sélection est l'intervalle de concentration compris en la CMI et la CPM (**figure 3**). Une concentration plasmatique durablement maintenue dans la fenêtre de sélection favoriserait l'émergence de populations bactériennes résistantes ¹⁷. Ces paramètres pharmacodynamiques semblent cependant difficiles à prédire en pratique puisque qu'extrêmement variables selon les espèces bactériennes et les types d'infections ¹⁸.

Figure 3. Modélisation pharmacocinétique de la MPC et MSW (d'après Gianvecchio ¹⁸)



MSW = Mutant Selective Window (fenêtre de selection) ;

MIC = Minimal Inhibitrice Concentration (concentration minimale inhibitrice) ;

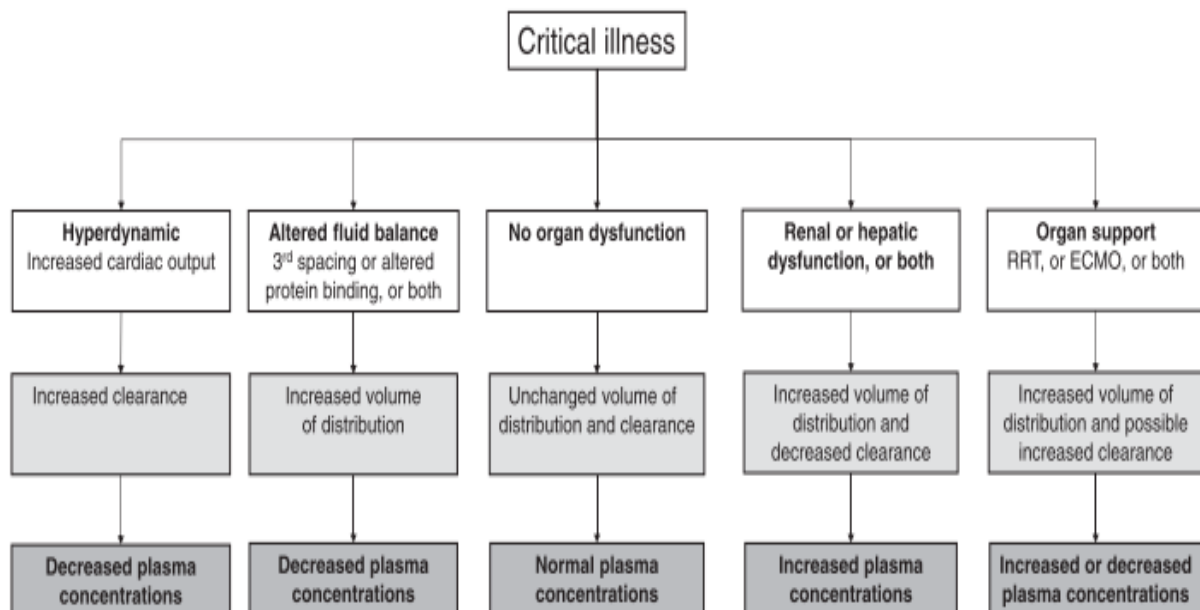
MPC = Mutant Preventive Concentration (Concentration Prévenant les Mutants résistants)

En conclusion, les objectifs PK/PD des β -lactamines peuvent se résumer à $100\% \text{ft}_{>4 \times \text{CMI}}$. Malgré la prise en compte de ces données, la complexité du patient de soins critiques rend ces paramètres difficiles à atteindre.

2.2. Intérêts et limites d'une optimisation PK/PD chez le patient de réanimation

Les caractéristiques physiopathologiques du patient de réanimation vont interagir avec toutes les grandes étapes de la pharmacocinétique des anti-infectieux (**figure 4**).

Figure 4. Physiopathologie du patient de réanimation et propriétés physiques des antibiotiques (d'après Luyt et coll. ⁹)



L'augmentation du volume de distribution liée au syndrome de fuite capillaire, à l'existence d'un troisième secteur ou à une balance hydrosodée positive ont tendance à diminuer les concentrations plasmatiques. L'hypoalbuminémie, fréquemment rencontrée en réanimation, aura le double effet d'augmenter la fraction ionisée active et d'augmenter la clairance de celle-ci ¹⁹. Les circuits de circulation extracorporelle vont à la fois augmenter le volume de distribution et influencer la clairance des médicaments ²⁰.

Les dysfonctions d'organe (notamment hépatique et rénale) altéreront la métabolisation et l'élimination des principes actifs. Au contraire, hyper débit adaptatif et hyperclairance rénale auront tendance à augmenter l'élimination.

Ainsi dans une étude prospective multicentrique chez 248 patients de réanimation traités par β -lactamines pour une infection grave, 20% n'atteignaient pas l'objectif de 50% $fT_{>CMI}$ et 40% n'atteignaient pas l'objectif de 100% $fT_{>CMI}$ ¹⁵. Dans les recommandations publiées par l'IDSA en 2016², une méta-analyse de 3 études (un essai randomisé²¹ et deux études observationnelles^{22,23}) suggèrent qu'une optimisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permet une réduction de la mortalité (12% vs 24% ; RR 0,49 ; IC 95%[0.34-0.72]) et de la durée du séjour en réanimation (différence moyenne : -2,48 jours ; IC à 95 % [-3,09 ; -1,87 jours]).

Le monitoring par dosage plasmatique (TDM) est un moyen essentiel de réponse à la grande variation pharmacocinétique intra et inter individuel du patient de réanimation. Pour optimiser, il faut doser. Alors que cette pratique est couramment utilisée pour d'autres classes antibiotiques (glycopeptide, aminoside) elle reste peu répandue pour les β -lactamines, principalement pour des raisons techniques et financières. De fait, il est pertinent de l'utiliser pour les patients à risque de surdosage ou de sous dosage (insuffisance rénale, obésité, infection profonde, mauvaise diffusion)²⁴. De plus, l'étape pré-analytique est essentielle en prélevant au bon moment en fonction du mode d'administration. Il est recommandé aujourd'hui de ne doser spécifiquement que la forme libre des antibiotiques.

Ces constatations font de l'optimisation des paramètres PK/PD un enjeu majeur de la réanimation moderne rappelé dans la RFE SFAR 2018¹⁰. Deux stratégies peuvent permettre l'appréciation des paramètres PK/PD :

- Les dosages plasmatiques et biologiques en antibiotique associés au calcul de CMI réelle de l'agent bactérien.
- La considération et le monitoring des différents paramètres biologiques interagissant avec la pharmacocinétique.

<p>La prise en compte d'une augmentation de la clairance rénale rentre dans cette logique.</p>

3. Problématique de l'augmentation de la clairance rénale (ACR) en réanimation

3.1. Données épidémiologiques et physiopathologiques

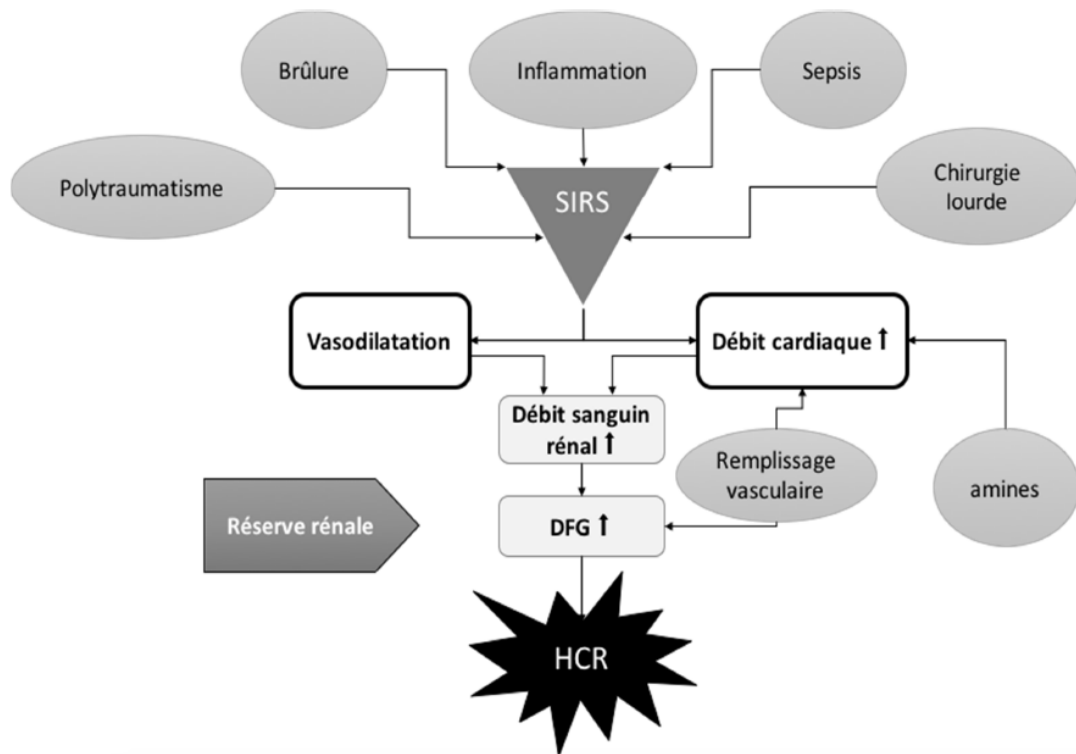
La fonction rénale normale d'un sujet adulte est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 90 et 125ml/min/1,73m². Certains patients de réanimation sont susceptibles de présenter une clairance de la créatinine supérieure à 130ml/min définissant l'augmentation de la clairance rénale (ACR).

Des études observationnelles montrent une grande variabilité d'incidence de l'ARC en réanimation polyvalente allant de 20 à 65%^{25,26}. Cette incidence est très variable en fonction du motif d'admission. Elle peut atteindre 85% à 100% chez le cérébrolésé^{25,27,28}. Selon une analyse de la littérature récente publiée en 2018, les trois facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés en analyses multivariées sont le faible niveau de gravité à l'admission, le traumatisme sévère et l'âge jeune^{25,26,29}.

La physiopathologie de l'hyperclairance semble complexe et mal connue. L'hyperclairance est retrouvée dans certaines situations physiologiques comme la grossesse et l'obésité. Cette constatation laisse émerger le concept de réserve rénale fonctionnelle récemment repris par Palsson³⁰. Celui-ci rappelle la capacité du rein sain à adapter son DFG en fonction de certaines situations afin de maintenir l'homéostasie. En ce sens, un sujet sain ne solliciterait à l'état basal que 30 à 50% de ses capacités fonctionnelles rénales.

En réanimation, l'hyperclairance serait l'association de deux phénomènes agonistes : une vasodilatation artériolaire glomérulaire et l'augmentation du débit sanguin rénal chez des patients possédant une importante réserve rénale fonctionnelle. Le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) semble être une des causes les plus fréquemment évoquées expliquant la vasodilatation artériolaire afférente glomérulaire. Cette vasodilatation locale serait à l'origine d'une augmentation du DFG. L'hyperdébit adaptatif retrouvé chez certains patients viendrait donc renforcer les effets induits par le SIRS (**Figure 8**). Ce phénomène est d'ailleurs favorisé par l'utilisation d'amines vasopressives et par le remplissage vasculaire important nécessaire à certaines prises en charge de réanimation. Le rôle des facteurs natriurétiques a également été évoqué³¹.

Figure 5. Physiopathologie de l'hyperclairance (d'après Udy et coll. 2010 ³²)



*SIRS = syndrome de réponse inflammatoire systémique ;
DFG = débit de filtration glomérulaire ; HCR= hyperclairance rénale*

Alors que le *gold standard* actuel d'estimation du DFG reste la clairance urinaire de l'inuline sous perfusion intraveineuse continue, celle-ci reste difficilement utilisable en routine. Des études ont cependant montré une bonne corrélation entre la clairance urinaire d'inuline et la clairance urinaire de créatinine sur urines des 24h chez le patient de réanimation, technique beaucoup plus exploitable en routine ³³. La CLcr est estimée par la formule : $U \times V/P$ (ml/min). Cette corrélation semble être conservée lors du recueil des urines uniquement sur 8h.

Les formules se basant sur la créatinémie plasmatique couramment utilisées (MDRD, Cockcroft, CKD-EPI voire DFG cinétique) ont quant à elles montré une performance diagnostique insuffisante dans l'identification des patients hyperclairants avec une tendance globale à la sous-estimation du DFG ^{34,35}.

Dans les situations où la CLcr n'est pas disponible, certains auteurs ont cherché à établir des scores prédictifs d'hyperclairance ²⁶. Le score ARTIC (figure 6) semble être le plus performant avec un cut-off diagnostique à 6 (sensibilité 0.843, spécificité 0.682, AUC 0,67 (0,583 – 0,769) *p* 0,001) ³⁶.

Figure 6. Score ARTIC (d'après Barletta et coll. 2017 ³⁶).

Variable	Points
SCr < 0.7 mg/dL	3
Male sex	2
Age < 56 y	4
Age 56–75 y	3

SCr = Serum Creatinin mg/dL; y = years

L'hyperclairance est donc un phénomène fréquemment rencontré en réanimation chirurgicale, dont la physiopathologie n'est pas parfaitement expliquée. La réalisation d'une biochimie urinaire des 24h permet un diagnostic fiable. Son existence peut logiquement influencer l'élimination rénale des thérapeutiques à élimination urinaire, notamment les β -lactamines.

3.2. Conséquences cliniques (sous-dosage et échec thérapeutique)

L'hyperclairance est désormais reconnue comme l'un des principaux facteurs de risque de sous-dosage en β -lactamines et d'échec thérapeutique^{34,37-40}. Udy fut un des premiers à s'intéresser à l'impact de la clairance sur les concentrations en β -lactamines chez le patient de réanimation. En 2012, dans une étude prospective, $CL_{CR} >130$ mL/min était associée à 82% des dosages inférieurs à la CMI. En analyse multivariée, la CL_{CR} était un facteur prédictif de sous dosage en β -lactamines (0.944 [0.902-0.989] $p=0.015$)⁴⁰. En outre, l'étude prospective de Carlier publiée en 2013 portant sur des prescriptions de méropénem et de pipéracilline-tazobactam en réanimation illustre particulièrement bien ce phénomène. Sur 61 patients inclus, 80% des patients qui n'étaient pas dans les objectifs de PK/PD avaient une clairance supérieure à 130ml/min³⁸. Plus tard en 2015, Huttner et coll suggèrent l'association entre ARC et taux d'échec. Une fois de plus dans son étude, l'ACR était fortement associée au risque de sous dosage OR 3,3 (1,11 – 9,94) mais l'association entre l'échec thérapeutique et sous dosage n'était pas retrouvée en analyse multivariée.

Cependant ces études rassemblaient toutes les mêmes limites : i) la posologie de certains antibiotiques était souvent inférieure à celle utilisée en France, ii) les CMI cibles étaient souvent non mesurées, iii) les dosages plasmatiques concernaient la forme totale (lié et libre) et iv) les β -lactamines étaient administrées en perfusion intermittente de courte durée.

Une étude menée en réanimation chirurgicale a testé association entre ACR et sous dosage en β -lactamines chez patients traités par 8 β -lactamines administrées à posologies conventionnelles en administration continue³⁹. Cette étude confirmait cette fois l'association entre échec thérapeutique et $ft_{>4 \times CMI} < 100\%$ et entre ACR et $ft_{>4 \times CMI} < 100\%$. Le taux de sous dosage était en revanche inférieur à celui précédemment décrit et le seuil de CL_{Cr} associé au sous dosage était de 170ml/min. Dans une autre étude rétrospective utilisant le même protocole d'antibiothérapie, l'ARC était associée à un risque accru de récurrence de PAVM (OR = 4.4 [1.2–16], $p=0.03$), cette étude possédait la limite de ne pas présenter de dosage d'antibiotique⁴¹. Ces échecs de traitement n'ont pas à ce jour d'effet démontré sur la mortalité^{27,29}.

L'ARC entraîne des sous dosages en β -lactamines par augmentation de l'élimination rénale, ces sous dosages augmentent le risque d'échec thérapeutique. Quelles stratégies peuvent être envisagées pour prévenir ce phénomène ?

3.3. Prévention du sous dosage

Différentes stratégies peuvent être envisagées pour prévenir les effets de l'hyperclairance.

3.3.1. Modalités d'administration

Chez le patient de réanimation, il est désormais démontré que l'administration IVSE des β -lactamines permet d'augmenter le taux d'atteinte des objectifs PK/PD et les taux de succès thérapeutique ¹⁰.

Pour exemple, chez les patients présentant une ACR traités par pipéracilline-tazobactam (PTZ), l'administration par voie intermittente était associée à un taux de sous dosage de 66% ⁴². Le sous dosage était défini par 100% fT>MIC, avec une CMI fixée à 16mg/l correspond à la CMI haute pour les entérobactéries fixées par l'EUCAST. En utilisant la même définition, une dose identique mais en administration continue était associée à un taux de sous dosage de seulement 19% ⁴³.

Ces données n'ont pas été confirmées dans une étude ancillaire de Udy et coll. comparant administration continue versus bolus intermittents chez les patients en sepsis sévère. Sur 245 patients inclus, 17% étaient en hyperclairance et 56% étaient traités pour une pneumopathie. Sur la sous-population d'hyperclairants, l'administration continue d'antibiotiques ne montrait pas de différence significative sur la durée de séjour, la guérison à 14 jours ou la mortalité à 90 jours ²⁷.

L'administration continue à elle seule semble être insuffisante pour prévenir le sous dosage en situation ACR. Il faut tout d'abord considérer que toutes les β -lactamines ne peuvent être administrées en IVSE pour des raisons de stabilité et/ou de difficulté de dilution. Le non-respect de ces règles peut entraîner des sous dosages par mésusage de

médicament⁴⁴. Deuxièmement, à des posologies conventionnelles l'administration continue fait courir le risque d'un sous dosage à 100% de temps. Cette considération amène à se poser la question de l'augmentation des doses chez ces patients.

3.3.2. Augmentation des posologies

De nombreuses données de la littérature suggèrent par ailleurs qu'une augmentation des posologies de β -lactamines peut prévenir le sous dosage chez le patient en situation d'hyperclairance.

Concernant l'association pipéracilline-tazobactam (PTZ), des données de la littérature montrent que les posologies conventionnelles sont à risque de sous dosage chez le patient en ACR^{39,42,45}. Une augmentation des doses de PTZ (20g/2,5g/24h) a par ailleurs montré des objectifs PK/PD (CMI PIP>16mg/l) atteints dans 100% des cas sans concentration plasmatique franchissant le seuil de toxicité⁴⁶.

Pour la ceftriaxone (CRO), il a précédemment été démontré que la posologie de 2g/24h était à risque de sous-dosage chez les patients $CL_{Cr}>150$ ml/min (OR= 8,8 [2,5 – 30,7] ; $p < 0,01$). Cette même étude suggérait par une simulation de Monte Carlo que la dose de 2g/12h permettrait d'atteindre les objectifs PK/PD (2mg/l, $ft > CMI$ 100%)⁴⁷.

Concernant l'association amoxicilline-acide clavulanique, une étude pharmacocinétique suggère que chez les patients présentant une $CL_{Cr}>190$ ml/min, la dose de 2g/8h serait insuffisante pour des objectifs PK/PD modestes (8mg/l, $ft > CMI$ 40%). Cette étude rapporte cependant un risque de surdosage en acide clavulanique en cas d'utilisation de posologies importantes durant 7 jours⁴⁸.

Peu d'études s'intéressent à la céfazoline. Une étude pharmacologique portant sur des dosages de 6 β -lactamines chez des patients de réanimation en sepsis montrait un taux significatif de sous dosage en céfazoline à la dose 100mg/kg/jour en cas d'hyperclairance³⁹.

Sur le méropénem, une étude récente se basant sur une simulation de Monte Carlo suggère que les objectifs PK/PD seraient atteints avec une posologie de 2g/8h en perfusion

continue ⁴⁹. Des sous dosages ont été décrits pour des patients en hyperclairance traités par des posologies inférieures ⁵⁰.

Peu de données existent sur les dosages optimaux de la ceftazidime (CAZ) ou du céfépime (FEP) chez le patient en ACR. Dans une étude antérieure, une $CL_{CR} \geq 170$ ml/min n'a pas été associée à une augmentation du taux de sous-exposition ($100\%fT_{>4xMIC}$) pour ces antibiotiques à la posologie de 6g/24h en continu³⁹. Cette étude portait cependant sur un échantillon de petite taille sur ces antibiotiques. Plusieurs études ont montré des sous dosages chez des patients à fonction rénale augmentée pour des posologies inférieures aux posologies recommandées en France ^{51,52}.

Ces données ont abouti à la modification du protocole d'antibiothérapie dans le service de réanimation traumatologique et chirurgicale (figure 7). Ce protocole proposait d'associer administration continue et augmentation des posologies en β -lactamines pour des patients présentant des $CL_{CR} > 150$ ml/min. A ce jour, aucune étude n'a démontré l'efficacité d'une telle stratégie sur le pronostic d'un patient de réanimation hyperclairant traité par β -lactamines.

Figure 7. Protocole d'antibiothérapie de réanimation chirurgicale et traumatologique du

CHU de Bordeaux – Octobre 2017

Molécule	Fonction rénale normale / EER	Hyperclairance > 150 – 200 ml/min
PIP – TAZ	Bolus de 4g sur 1h puis 16g/24h soit 8g/48ml à 4cc/h	Bolus de 4g sur 1h puis 20g/24h Soit 8g/48ml à 5cc/h
CEFTAZIDIME	Bolus de 4g sur 1h puis 6g/24h soit 2g/48ml à 6cc/h	<i>Pas de modification proposée</i>
CEFEPIME	Bolus de 2g sur 1h puis 6g/24h soit 2g/48ml à 6cc/h	<i>Pas de modification proposée</i>
MEROPENEM	Bolus de 2g sur 1h Puis 2g x 3/jour IVL sur 3h	<i>Pas de modification proposée</i>
CEFTO – TAZO	Bolus de 2g sur 1h puis 3g/24h soit 1g x 3/jour IVL sur 3h	Bolus de 2g sur 1h puis 6g/24h soit 2g/48ml à 6cc/h
CEFAZOLINE (*)	Bolus de 2g sur 1h puis 8 – 10g/24h (100 mg/kg/jour) Soit 4g/48ml à 4cc/h	Bolus de 2g sur 1h puis 12 – 14g/24h (150 mg/kg/jour) Soit 4g/48ml à 6 – 8cc/h
CEFTRIAZONE	2g x 1/jour	2g x 2/jour
CEFOTAXIME	2g x 3/jour	2g x 4/jour
AMOX	2g x 3/jour	2g x 4-5/jour
AMOX – CLAV		

4. Objectif de l'étude

Les pneumopathies nosocomiales sont les infections acquises en réanimation les plus fréquentes, elles altèrent le pronostic des patients. Les β -lactamines constituent le traitement de première intention, la prise en considération des paramètres PK/PD augmente les chances de réussite thérapeutique.

L'hyperclairance est à l'origine de sous dosage en β -lactamines par augmentation de l'élimination rénale. Ce phénomène augmente le risque d'échec thérapeutique dans le traitement des PAS.

Notre hypothèse est que l'administration prolongée et l'augmentation des posologies en β -lactamines chez patients en ACR permettrait d'améliorer leur pronostic dans le traitement des pneumopathies associées aux soins par amélioration des objectifs PK/PD.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité clinique d'une augmentation des posologies de β -lactamines sur le taux d'échec thérapeutique chez des patients hyperclairants traités pour un premier épisode de pneumopathie associée aux soins en réanimation.

**Increased β -Lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia:
a before and after study.**

Authors: Cédric Carrié, M.D.¹, Grégoire Chadeaux¹, Noémie Sauvage, M.D.¹, Hugues de Courson, M.D.¹, Laurent Petit, M.D.¹, Karine Nouette-Gaulain, M.D Ph.D.^{1,3}, Bruno Pereira, Ph.D. ², Matthieu Biais, M.D Ph.D. ^{1,3}

ADDRESS AND AFFILIATION

1. Anesthesiology and Critical Care Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, [France](#)
2. Biostatistics Unit, Délégation Recherche Clinique & Innovation, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
3. Univ. Bordeaux Segalen, 33000 Bordeaux, [France](#)

CORRESPONDING AUTHOR

Dr Cédric CARRIE,

Surgical and Trauma Intensive Care Unit, Anesthesiology and Critical Care Department
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux,
Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France
cedric.carrie@chu-bordeaux.fr

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

OTHER CORRESPONDANCES

- Grégoire Chadeaux : gregoire.chadeaux@chu-bordeaux.fr
- Dr Noémie Sauvage : noemie.sauvage@chu-bordeaux.fr
- Dr Hugues de Courson : hugues.de-courson@chu-bordeaux.fr
- Dr Laurent Petit : laurent.petit@chu-bordeaux.fr
- Pr Karine Nouette-Gaulain : karine.nouette-gaulain@chu-bordeaux.fr
- Pr Bruno Pereira : bpereira@chu-clermontferrand.fr
- Pr Matthieu Biais : matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

WORD COUNT

- **Abstract : 233 words**
- **Text : 2742 words**

ABSTRACT

BACKGROUND: Augmented renal clearance (ARC) is recognized as a leading cause of β -lactam subexposure when conventional dosing regimens are used. The main objective was to compare the clinical outcome of ARC patients treated by conventional or increased β -Lactams dosing regimens for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia (HAP-VAP).

METHODS: In this single-center, retrospective study, every ARC patient treated by β -lactam for a first episode of HAP-VAP was included during two 15-month periods, before (*Control period*) and after (*Treatment period*) the modification of a local antibiotic therapy protocol. ARC was defined by a 24-hr measured creatinine clearance ≥ 150 ml/min. The primary endpoint was defined as a therapeutic failure of the antimicrobial therapy or a HAP-VAP recurrence within 28 days. Propensity score analysis was performed to assess the primary outcome while controlling for relevant covariates.

RESULTS: During the study period, 177 patients were included (*control period*, N = 88; *treatment period*, N = 89). Therapeutic failure or HAP-VAP relapse were significantly lower in the treatment period (10 vs. 23%, $p = 0.019$). The propensity adjusted hazard ratio in the patients treated with the increased dosing regimens protocol was 0.47 (95%CI: 0.25 – 0.98). No antibiotic side effect was reported during the treatment period.

CONCLUSIONS: Higher than licensed dosing regimens of β -Lactams may be safe and effective in reducing the rate of therapeutic failure and HAP-VAP recurrence in critically ill patients with severe ARC.

KEY WORD

- Augmented renal clearance
- β -Lactams
- Hospital-acquired pneumonia
- Ventilator-acquired pneumonia
- Critical illness

INTRODUCTION

Critically ill patients are at risk to develop ventilator or hospital-acquired pneumonia (HAP-VAP), which has been associated with impaired outcomes, prolonged duration of mechanical ventilation, increase in the length of stay and the healthcare costs [1]. In this context, appropriate antibacterial exposure is essential to improve the chances of clinical success and reduce the risk for selection of drug-resistant strains [2].

According to current practice, β -Lactams are the most commonly prescribed antimicrobial agents for treatment of HAP-VAP [1]. β -Lactam antibiotics exhibit time-dependent bacterial killing, such as maximum bacterial killing occurs when the free drug concentration at the site of infection persistently exceeds 4 times the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen throughout the dosing interval (100% $fT_{>4\times MIC}$) [3]. On the other hand, optimizing antimicrobial therapy remains a complex challenge given the wide and unpredictable variability of β -lactam antibiotic concentrations in critically ill patients [4].

A “one dose fits all” approach can especially be problematic in patients with augmented renal clearance (ARC), potentially leading to subtherapeutic drug exposure and higher rates of clinical failure when conventional dosing regimens are used [5 – 9]. In this context, several studies previously suggested that higher than licensed β -lactam dosing regimens would be necessary to improve empirical pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) target attainment rates in patients with ARC [10, 11]. However, evidence on clinical outcome is still controversial [12, 13].

We thus hypothesized that higher than licensed dosing regimens of β -Lactams may be safe and effective in reducing the rate of therapeutic failure and HAP-VAP recurrence in critically ill patients with ARC. The main objective was to compare the clinical outcome of ARC patients treated by conventional or increased β -Lactams dosing regimens for a first episode of HAP-VAP.

METHODS

1. Study design, population and settings

This single-center, retrospective observational cohort study aimed to compare two 15-month periods before (*Control period* ; June 2016 to August 2017) and after (*Treatment period* ; November 2017 to January 2019) the modification of a local antibiotic therapy protocol in a 25-bed Surgical and Trauma Intensive Care Unit (ICU) of Bordeaux University Hospital.

During both study periods, 24-hr urinary samples were collected daily from every patient and measured creatinine clearance (CL_{CR}) was calculated as follows: 24-hr urinary volume x 24-hr urinary creatinine / plasma creatinine, converted in ml/min. Augmented renal clearance was defined by a $CL_{CR} \geq 150$ ml/min. This threshold was arbitrarily chosen to avoid empirical under-exposure regardless of the type of antibiotic, dosing and modalities of administration and without increased risk of toxicity [11 – 12].

For the purpose of this study, all consecutive patients treated by β -lactam for a first episode of HAP-VAP who displayed ARC the first day of antimicrobial therapy were eligible. Patients were excluded if the HAP-VAP was not microbiologically documented (i.e. no pathogen identified by the microbiology laboratory) or if they underwent initial inappropriate antimicrobial therapy (i.e. natural or acquired resistance to the monitored β -lactam antibiotic, total antibiotic duration < 5 days or > 10 days).

Ethical approval for this analysis was obtained from the Ethics Committee of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (IRB number: 00010254-2018-194) which waived the need for written consent. The patients and/or next of kin were informed about the inclusion of their anonymized health data in the database, and none declined participation. Written informed consent was waived due to the observational nature of the study.

2. Antibiotic therapy protocol for HAP-VAP

During both study periods, diagnosis of HAP-VAP included a clinical suspicion (\geq two criteria including fever > 38.5 °C, leukocytosis $> 10^9/L$ or leukopenia $< 4.10^8/L$, purulent tracheobronchial secretions and a new or persistent infiltrate on chest radiography) and confirmation by a positive quantitative culture of a respiratory sample (significant threshold $\geq 10^4$ colony-forming units [CFU]/mL) for broncho-alveolar lavages [BALs], $\geq 10^6$ UFC/ml for endotracheal aspirations and $\geq 10^7$ UFC/ml for non-invasive sputum samples) [1]. Empiric treatment options for clinically suspected VAP were determined by the attending physician, with guidance from a local antibiotic therapy protocol in accordance with French recommendations (**Table 1**) [1]. In our local practice, therapeutic drug monitoring could only be considered for cefepime.

Since November 2017, the protocol was modified to adjust β -Lactams dosing regimens to the 24-hr urinary measured CL_{CR} . In accordance with previous published data, patients displaying $CL_{CR} \geq 150$ ml/min received higher than licensed dosing regimens (except for meropenem, cefepime and ceftazidime) [9 – 12]. Daily dosing regimens were reduced if the patient no longer experienced ARC. De-escalation of empiric antibiotic therapy was assessed whenever possible after identification of the causative microorganism and reception of the antibiotic susceptibilities. If available, the MIC provided by the local microbiology laboratory was reported. Otherwise, the MIC of the pathogen was defined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Standard dosing regimens of documented β -lactam antibiotic therapy were cefazolin (100 mg/kg/day continuously after a loading dose of 2g), amoxicillin or amoxicillin/clavulanic acid (2g q 8h) or third generation cephalosporin (ceftriaxone [2g q 24h] or cefotaxime [2g q 8h]). In the treatment period, patients who remained in ARC benefited from increased dosing regimens of documented β -lactam antibiotic therapy (cefazolin 150 mg/kg/day, amoxicillin or amoxicillin/clavulanic acid 2g q 6h, ceftriaxone 2g q 12h or cefotaxime 2g q 6h). A 7-day course was considered sufficient unless inadequate initial antibiotic therapy, bacteraemia, immunosuppressive disease or MDR pathogen.

The overall treatment of patients with HAP-VAP during the control and treatment periods was similar except for the antimicrobial dosing regimens. There were no known significant changes to our ICU protocols, ventilation or weaning procedures, or patient population during the study period.

3. Study endpoints

The primary endpoint was a composite criterion defined as a poor clinical outcome of the antimicrobial therapy, including therapeutic failure and HAP-VAP recurrence within 28 days and/or end-of-hospitalization [12].

- Therapeutic failure was defined as an impaired clinical response (persistent or worsening symptoms of HAP-VAP) with the need for escalating empirical antimicrobial therapy. Inappropriate empirical treatment was not considered as therapeutic failure. De-escalation did not qualify as therapeutic failure. Superinfections due to new causative pathogens with natural resistance to the initial antimicrobial therapy were not considered as therapeutic failure.
- Recurrence was defined by a second HAP-VAP with at least one of the initial causative bacterial strains growing at a significant concentration from a second sample after completing antibiotic therapy. Tracheobronchial colonization without evidence of pulmonary infection was not considered as HAP-VAP recurrence.

The primary outcome was assessed by one of the investigators (GC) based on clinical and microbiologic data. External validation was performed independently by at least two other investigators (CC, NS) blinded to the allocated period and antibiotic dosing regimen.

The secondary endpoints were the reported antibiotic side effects during treatment (cholestasis, cytotoxicity, delirium, seizure, renal failure), the secondary acquisition of antimicrobial resistance within 28 days and/or end-of-hospitalization, the duration of mechanical ventilation, the length of stay in the ICU and the status (alive or dead) at discharge.

4. Statistical analysis

Preliminary data in our institution reported poor clinical outcome in more than 25% of ARC patients treated for a first episode of HAP-VAP [8, 9]. Hypothesizing a poor clinical outcome rate < 10% after increasing β -Lactams dosing regimens [12], a sample of 156 patients (78 per group) was needed to confirm this hypothesis, with a 80% power and $\alpha = 0.05$. Results are expressed as mean \pm standard deviation or median (25% to 75% interquartile range) for continuous variables and as absolute or relative frequencies for categorical variables. The data distribution was analyzed by a Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between continuous variables were performed using the Student *t* test or the Mann–Whitney test and categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher’s exact test as appropriate. The primary outcome was the covariate-adjusted odds of poor clinical outcome among ARC patients treated for a first episode of HAP-VAP. In order to avoid overfitting, the following covariates were selected on an *a priori* basis: SAPS 2, time of occurrence, use of mechanical ventilation, use of vasopressors, PaO₂/FiO₂ ratio, use of broad-spectrum β -lactam therapy and combined therapy with aminoglycosides and MIC for ceftriaxone. The covariates included in the model were known to be clinically relevant and particular attention was paid to interactions and multicollinearity [14].

To adjust for potential baseline differences between the treatment and control groups, a propensity score analysis was also performed to predict the conditional probability for an individual patient to receive the increased β -Lactams dosing regimens [15]. The covariates included in the propensity score model were: time of occurrence, maximal Cl_{CR} during antimicrobial therapy and type of antibiotics (Ceftazidime, Cefepime and/or Piperacillin \pm Tazobactam). Propensity score matching was performed with a calliper width of 0.2. As previously described, bootstrapping simulations (5000 simulations) were used to develop propensity score-matched pairs without replacement (1:1 match) [16, 17]. Distribution of the propensity score according to the treatment period is depicted in **Supplementary Data**. Cox proportional-hazards regression analysis was performed to compare the clinical outcome between the treatment and the control group. Statistical analyses were performed using XLSTAT 2015 for Windows (Addinsoft Paris, France) and Stata software (version 13; StataCorp, USA).

RESULTS

1. Characteristics of the population

During the study period, 177 patients were included in the present study (control period, N = 88; treatment period, N = 89). The study flow chart is reported in **Figure 1**. Their main characteristics are shown in **Table 2**. Four patients (N = 2 in each group) died without therapeutic failure before 15 days after the termination of antimicrobial therapy. No death was related to the HAP - VAP.

2. Clinical outcome in the treated and control groups

Therapeutic failure or HAP-VAP relapse were reported in 9 of the 89 patients (10%) in the treatment group and 20 of the 88 patients (23%) in the control group (**Table 2**). Univariate time-to-event analysis is depicted **Figure 2**. No antibiotic side effect was reported in the treatment group. The median MIC values and rates of poor clinical outcome according to the initial antibiotic treatment are reported in **Supplementary Data**.

The covariate-adjusted odds of poor clinical outcome among ARC patients treated by increased β -Lactams dosing regimens was 0.32 [0.12 – 0.84]. In the propensity score-matched population, the treatment period remained associated with lower rates of therapeutic failure or HAP-VAP relapse (**Figure 3**). There was no statistical association between the treatment period and the secondary acquisition of resistance (0.47 [0.06 – 3.74], $p = 0.47$). The data were adjusted for propensity score, SAPS 2 and PaO₂/FiO₂ ratio.

There was no statistical difference of MV duration, ICU length of stay or mortality rate between the two periods. Patients experiencing therapeutic failure or HAP-VAP relapse were likely to have a longer MV duration (18 [11 - 24] vs. 9 [5 – 7], $p < 0.0001$) and ICU length of stay (29 [19 – 44] vs. 20 [13 – 30], $p = 0.0004$), without statistical difference in the mortality rate (10% vs. 6%, $p = 0.34$).

DISCUSSION

Our study reports the interest of optimizing dosing strategies of anti-microbial agents in critically ill patients with augmented renal clearance. This is a major concern as inadequate antimicrobial therapy has been associated with the acquisition of antimicrobial resistance, therapeutic failure and mortality in patients with severe sepsis or septic shock [18]. Early attention to appropriate β -lactam dosing may thus improve outcomes given the marked increase in success rates when the free concentration remains above 4 times the MIC throughout the entire dosing period ($100\%fT_{>4xMIC}$) [3, 9].

On the other hand, several studies have suggested a strong association between ARC, subtherapeutic β -lactam plasma concentrations and higher rates of therapeutic failure when conventional dosing regimens are used [5 – 11]. ARC has been reported in approximately 16 to 100% of patients, depending on the population investigated and the definition of ARC [19]. Although most studies have defined ARC by an enhanced $CL_{CR} \geq 130$ ml/min/1.73m², we arbitrarily chose a cut-off of ≥ 150 ml/min for increasing β -Lactams dosing regimens. Indeed, the threshold of CL_{CR} defining ARC should rely on the inherent risk of antibiotic underexposure depending of the type of β -Lactam, dosing regimen and modalities of administration. For β -Lactams administered by continuous infusion, a previous study suggested that no underdosing was observed for $CL_{CR} \leq 170$ ml/min [9]. Thresholds higher than 130 ml/min have also been reported for β -Lactams administered by intermittent infusion (150 ml/min for ceftriaxone, up to 190 ml/min for amoxicillin-clavulanic acid) [11, 20]. Interestingly, the same threshold was also suggested by Roberts et al., the vast majority of patients with CL_{CR} values $> 150 - 160$ ml/min requiring a dose increase to reach trough or steady state concentrations at four times MIC of the known pathogen [18].

Our antibiotic therapy protocol was thus in accordance with previous studies which suggested that higher than licensed dosing regimens would be necessary in patients with ARC. Piperacillin-tazobactam has been the most studied antibiotic in this context, where previous studies demonstrated that standard intermittent dosing regimens were unlikely to achieve optimal antibiotic exposure [22 - 24]. Although other studies suggested a significant improvement of PK/PD target attainment rates when extended or continuous infusions are

used, patients with severe ARC (i.e. $CL_{CR} \geq 150 - 170$ ml/min) remained at risk for empirical under-exposure [9, 10]. In this context, higher than licensed doses of piperacillin-tazobactam (20g/2.5g/day by continuous infusion) allowed attaining the empirical PK/PD target in 100% patients with $CL_{CR} \geq 150$ ml/min, without excessive dosing [12].

Data on other β -Lactams in patients with ARC are scarce. For ceftriaxone, we previously demonstrated high rates of empirical target underdosing in patients with $CL_{CR} \geq 150$ ml/min. In this context, Monte Carlo simulations suggested a dose of 2 g twice a day to achieve a 100% $fT_{>MIC}$ when targeting a theoretical MIC at the upper limit of the susceptibility range [11]. Dosing simulations for amoxicillin-clavulanic acid also supported the use of increased dosing regimens (2g four-times daily) for ARC patients when using a target MIC of 8 mg/L and a pharmacodynamic target of 50% $fT_{>MIC}$, with little accumulation of clavulanic acid [22, 25]. Considering cefazolin, only an ancillary pilot study suggested a higher rate of underdosing in ARC patients, especially when PK/PD targets were adjusted to the inoculum effect [26].

Finally, some β -lactam antibiotics were not adjusted in the treatment period as no data had previously demonstrated that ARC patients may benefit for enhanced dosing regimen of meropenem, ceftazidime or cefepime. Concerning meropenem, various Monte Carlo simulation studies suggested that 2000 mg q8h either by extended (180 min infusion) or continuous infusion allowed achieving PK/PD targets even with CL_{CR} of 130-250 mL/min [27]. In a former study, ARC ($CL_{CR} \geq 170$ ml/min) was not associated with an increased rate of subexposure ($fT_{<4 \times MIC}$) for those antibiotic agents administered 6g/day continuously [9]. However, this study was impaired by a small sample size of ARC patients treated by ceftazidime or cefepime and didn't allow any conclusion about the optimal dosing regimen in patients with severe ARC treated by ceftazidime and cefepime for less-susceptible pathogens. This reason might explain the observed difference concerning the type of initial broad-spectrum antimicrobial therapy (Ceftazidime or Cefepime and/or Piperacillin \pm Tazobactam) between both periods in the present study. Patients empirically treated by meropenem, ceftazidime or cefepime were not excluded for the analysis as most of them underwent antibiotic de-escalation that could require dose-adjustment in the *treatment* period.

A prompt recognition of ARC is thus of paramount importance for optimizing empirical antibiotic dosing regimens. However, commonly used formulas frequently misclassify ARC and may underestimate the risk of β -Lactam underdosing [28, 29]. Although several screening tools have shown adequate predictive abilities for identifying patients with ARC, 24-hr measured CL_{CR} must remain the reference and should be monitored daily in at-risk patients [30, 31]. On the other hand, dose adaptations solely based on CL_{CR} are probably not sufficient to achieve target therapeutic concentrations [32]. The relationship between CL_{CR} and drug concentrations is probably far more complex and dose-adaptions are probably best guided by a validated Population PK model and not by CL_{CR} alone [33]. Moreover, a special attention should be granted to detect dose-dependent neurotoxicity, especially when using higher than licensed doses of β -Lactams [34]. Intra-patient variability of CL_{CR} and drug concentrations over time must require subsequent dose adjustment guided by CL_{CR} values, pathogen susceptibility and therapeutic drug monitoring [35]. However, the safety of increased dosing regimens in ARC patients has been reported in previous studies, all the reported concentrations being significantly under the supposed toxic cutoff [12, 13]. Currently, therapeutic drug monitoring is required to adjust daily regimens in critically ill patients.

Several limitations should be considered. First, the main limitation relied on the retrospective before – after design that could lead to selection and interpretation bias. Even if there were no known significant changes to our local procedures, our results may be driven by the preferential use of increased dosing regimens of piperacillin-tazobactam. However, the propensity score matching allowed reducing the effects of confounding covariates between treated and untreated subjects. Furthermore, we aimed to focus on HAP – VAP as they meet widely used criteria for diagnostic and management, where therapeutic failure is not related to inadequate surgical source control. Second, the rate of antibiotic side effects is very limited, although probably related to an under-reporting in the medical records. Finally, the study design didn't allow adequate MIC determination and therapeutic drug monitoring. Only pharmacological dosing could confirm the association between higher rates of PK/PD target attainment and lower rates of therapeutic failure in critically ARC patients treated by increased β -Lactams dosing regimens.

CONCLUSION

Higher than licensed dosing regimens of β -Lactams may be safe and effective in reducing the rate of therapeutic failure and HAP-VAP recurrence in critically ill patients with severe ARC treated for a first episode of HAP – VAP.

LIST OF ABBREVIATIONS

ARC = Augmented renal clearance

CL_{Cr} = measured creatinine clearance

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HAP = hospital-acquired pneumonia

HR = hazard ratio

ICU = Intensive Care Unit

MIC = minimum inhibitory concentration

OR = odd ratio

PD = pharmacodynamic

PK = pharmacokinetic

MV = Mechanical Ventilation

VAP = ventilator-acquired pneumonia

DECLARATIONS

1. Ethics approval and consent to participate

Ethical approval for this analysis was obtained from the Ethics Committee of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (IRB number: 00010254-2018-194) which waived the need for written consent. The patients and/or next of kin were informed about the inclusion of their anonymized health data in the database, and none declined participation. Written informed consent was waived due to the observational nature of the study.

2. Consent for publication

Not applicable

3. Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

4. Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

5. Funding

Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

6. Authors' contributions

CC designed the study and wrote the manuscript. CC had full access to all the data in the study and assumed full responsibility for the integrity of the submission as a whole. CC and GC were responsible for the integrity of the data collection and the accuracy of the data analysis. NS helped to independently validate the study endpoint. HDC and BP helped to provide statistical advice on the design of the study, analyze the data and write the manuscript. MB personally reviewed the efficacy data, confirmed an understanding of the statistical methods used for the efficacy analysis, and confirmed that the objectives and procedures of the study were honestly disclosed. All authors read and approved the final manuscript.

7. Acknowledgements

Not applicable

REFERENCES

1. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018; 37(1):83-98.
2. Taccone FS, Laupland KB, Montravers P. Continuous infusion of β -lactam antibiotics for all critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1604-1606.
3. Mc Kinnon 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; 31 (4):345 – 51.
4. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072–83.
5. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012;142:30-9
6. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:385-92
7. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. 2013; 28:695-700
8. Carrie C, Bentejac M, Cottenceau V, et al. Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: a preliminary study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37:35-41
9. Carrie C, Petit L, d’Houdain N, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):443-9.
10. Carrié C, Legeron R, Petit L, 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;48:66-71
11. Ollivier J, Carrié C, d'Houdain N, et al. Are standard dosing regimens of ceftriaxone adapted for critically ill patients with augmented creatinine clearance? A prospective observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. 26;63(3).
 12. Besnard T, Carrié C, Petit L, Biais M. Increased dosing regimens of piperacillin-tazobactam are needed to avoid subtherapeutic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care.* 2019;23(1):13.
 13. Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(4):594-600.
 14. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med.* 2004; 66 (3): 411 – 21
 15. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res.* 2011;46: 399–424
 16. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2009;29: 661–677
 17. Austin PC, Small DS. The use of bootstrapping when using propensity-score matching without replacement: a simulation study. *Stat Med.* 2014;33: 4306–4319
 18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77
 19. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;24:1-6.
 20. Carlier M, Noë M, De Waele JJ, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(11):2600-8.
 21. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36:332-9.

22. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care*. 2013;17(3):R84.
23. Andersen MG, Thorsted A, Storgaard M, Kristoffersson AN, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Sepsis Patients: Should Alternative Dosing Strategies Be Considered? *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5).
24. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*. 2015;19:28.
25. Haeseker M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 ;15:38.
26. Petit L, Carrié C, Hisz Q, d'Houdain N, Breilh D, Sztark F. Are standard doses of cefazolin adapted for methicillin-susceptible staphylococcus aureus respiratory infections in critically ill patients with augmented renal clearance? [Abstract] *Annals of Intensive Care* 2018, 8(Suppl 1) : 13
27. Tamatsukuri T, Ohbayashi M, Kohyama N, et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):834-840.
28. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care*. 2011; 15(3):R139.
29. Carrié C, Rubin S, Sioniac P, Breilh D, Biais M. The kinetic glomerular filtration rate is not interchangeable with measured creatinine clearance for prediction of piperacillin underexposure in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care*. 2018; 22(1):177.
30. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82(4):665-71.
31. Carrie C, Lannou A, Rubin S, De Courson H, Petit L, Biais M. Augmented renal clearance in critically ill trauma patients: A pathophysiologic approach using renal vascular index. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018. doi: 10.1016/j.accpm.2018.12.004. [Epub ahead of print]

32. Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, Jacobs F, Cotton F, Wolff F, et al. β -Lactam dosage regimens in septic patients with augmented renal clearance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (9). pii:e02534-17
33. Felton TW, Roberts JA, Lodise TP, Van Guilder M, Boseli E, Neely MN, et al. Individualization of piperacillin dosing for critically ill patients: dosing software to optimize antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 58 (7): 4094-102
34. 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; 81:497-506
35. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, SAndaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:2891-97

TABLES LEGEND

- **Table 1.** Empirical antibiotic therapy protocol for HAP-VAP in ARC patients ($CL_{CR} > 150$ ml/min)
- **Table 2.** Characteristics of the population

FIGURES LEGEND

- **Figure 1.** Study flow chart.
- **Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves of ARC patients treated by conventional (control group) or increased (treatment group) β -Lactams dosing regimens for a first episode of HAP-VAP.
- **Figure 3.** Distribution of Hazard-ratios adjusted on propensity score, SAPS 2, PaO_2/FiO_2 , and time of occurrence after bootstrapping simulations (5000 simulations).

SUPPLEMENTARY DATA

1. Distribution of propensity score between treatment and control groups
2. Distribution of therapeutic failure rates according to initial antibiotic treatment
3. Median values of MIC according to initial antibiotic treatment

Table 1. Empirical antibiotic therapy protocol for HAP-VAP in ARC patients ($CL_{CR} > 150$ ml/min)

	Control period (June 2016 to November 2017) Conventional dosing regimen	Treatment period (November 2017 to January 2019) Increased dosing regimen
Early HAP-VAP (< 5 days of hospitalization) without risk factors for NF-GNB or multidrug-resistant pathogens	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin – Clavulanic acid (2g IV q 8h) • Cefotaxime (2g IV q 8h) • Ceftriaxone (2g IV once/day) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin – Clavulanic acid (2g IV q 6h) • Cefotaxime (2g IV q 6h) • Ceftriaxone (2g IV q 12h)
Late HAP-VAP (\geq 5 days of hospitalization) and/or risk factors for NF-GNB or multidrug-resistant pathogens and/or immunosuppressive disease or therapy	<p>Broad spectrum β-lactam :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin – Tazobactam (16 g/day continuously after a loading dose of 4g) • Cefepime (6g/day continuously after a loading dose of 2g over 30 min) • Ceftazidime (6g/day continuously after a loading dose of 2g over 30 min) • Meropenem (6g/day continuously or 2g q 8h over 240 min) 	<p>Broad spectrum β-lactam :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin – Tazobactam (20 g/day continuously after a loading dose of 4g) • Cefepime (6g/day continuously after a loading dose of 2g over 30 min) • Ceftazidime (6g/day continuously after a loading dose of 2g over 30 min) • Meropenem (6g/day continuously or 2g q 8h over 240 min)
If risk factors for MRSA	<p>Gram-positive antibiotics with MRSA activity: glycopeptides (vancomycin 15mg/kg/day continuously after a loading dose of 25 mg/kg *) or oxazolidinones (linezolid 600 mg IV twice/day)</p>	
If septic shock or ARDS at time of HAP-VAP	<p>Aminoglycosides or fluoroquinolones: amikacine (20–30 mg/kg *), gentamycin (7–10 mg/kg *) or levofloxacin (500 mg twice/day)</p>	

(*) Glycopeptides (vancomycin) and aminoglycosides (gentamycin, amikacin) were subsequently dosed by therapeutic monitoring.

Table 2. Characteristics of the population

Variable	Control period N = 88	Treatment period N = 89	p
Demographical data			
- Age (years)	45 [26 – 58]	45 [36 – 58]	0.452
- Male	70 (77)	77 (87)	0.216
- BMI (kg/m ²)	24 [20 – 28]	25 [22 – 29]	0.122
Admission			
- Polytrauma	75 (80)	80 (90)	0.347
- Non traumatic surgery	13 (15)	9 (10)	0.347
- SAPS 2	39 [27 – 48]	40 [33 – 49]	0.339
Characteristics of VAP			
- Time of occurrence (days after admission)	5 [3 – 8]	5 [2 – 7]	0.234
- Ventilator-acquired pneumonia	75 (85)	78 (88)	0.639
- Use of vasopressors	41 (46)	35 (39)	0.329
- PaO ₂ / FiO ₂ < 200	9 (10)	7 (8)	0.584
- Bacteraemia	3 (3)	2 (2)	0.641
Maximal Cl_{CR} (ml/min) during antimicrobial therapy	203 [177 – 250]	205 [180 – 238]	0.675
- 150 ≤ Cl _{CR} < 200 ml/min	43 (49)	38 (43)	0.410
- 200 ≤ Cl _{CR} < 250 ml/min	22 (25)	37 (42)	0.019
- Cl _{CR} ≥ 250 ml/min	23 (26)	14 (16)	0.089
Type of initial antimicrobial therapy			
- Piperacillin ± Tazobactam	35 (40)	55 (62)	0.003
- Ceftriaxone or cefotaxime	16 (18)	12 (13)	0.392
- Ceftriaxone or cefotaxime	14 (16)	3 (3)	0.005
- Ceftazidime or Cefepime	9 (10)	13 (15)	0.377
- Amoxicillin ± Clavulanic Acid	8 (9)	3 (3)	0.115
- Cefazolin	6 (7)	3 (3)	0.297
- Meropenem			
Combined anti-microbial therapy	33 (38)	27 (30)	0.288
- Association with aminoglycosides	6 (7)	1 (1)	0.050
- Association with quinolones	10 (11)	7 (8)	0.415
- Association with Gram – positive antibiotics	26 (30)	29 (33)	0.746
De-escalation	7 [6 – 8]	7 [6 – 7]	0.026
Total duration of antimicrobial therapy (days)			
Type of pathogen			
- Enterobacteriaceae	47 (53)	46 (52)	0.818
- Staphylococcus species	40 (45)	33 (37)	0.258
- Staphylococcus species	19 (22)	27 (30)	0.185
- Haemophilus influenzae	11 (13)	15 (17)	0.413
- Streptococcus/enterococcus species	6 (7)	11 (12)	0.211
- Non-fermenting GNB	1 (1)	1 (1)	0.994
- Others	29 (33)	39 (44)	0.137
Polymicrobial infection			
Poor clinical outcome	20 (23)	9 (10)	0.019
- Therapeutic failure	7 (8)	4 (5)	0.321
- HAP-VAP recurrence	13 (15)	5 (6)	0.039
Secondary acquisition of antimicrobial resistances	4 (5)	2 (2)	0.382
Reported antibiotic side effects	1 (1)	0 (0)	0.308
MV duration (days)	12 [7 – 18]	10 [5 – 18]	0.420
ICU length of stay (days)	22 [15 – 32]	19 [14 – 30]	0.216
Death in ICU	7 (8)	8 (9)	0.805

Results expressed as numbers (percentage) or median [25 – 75 interquartile]

Figure 1. Study flow chart.

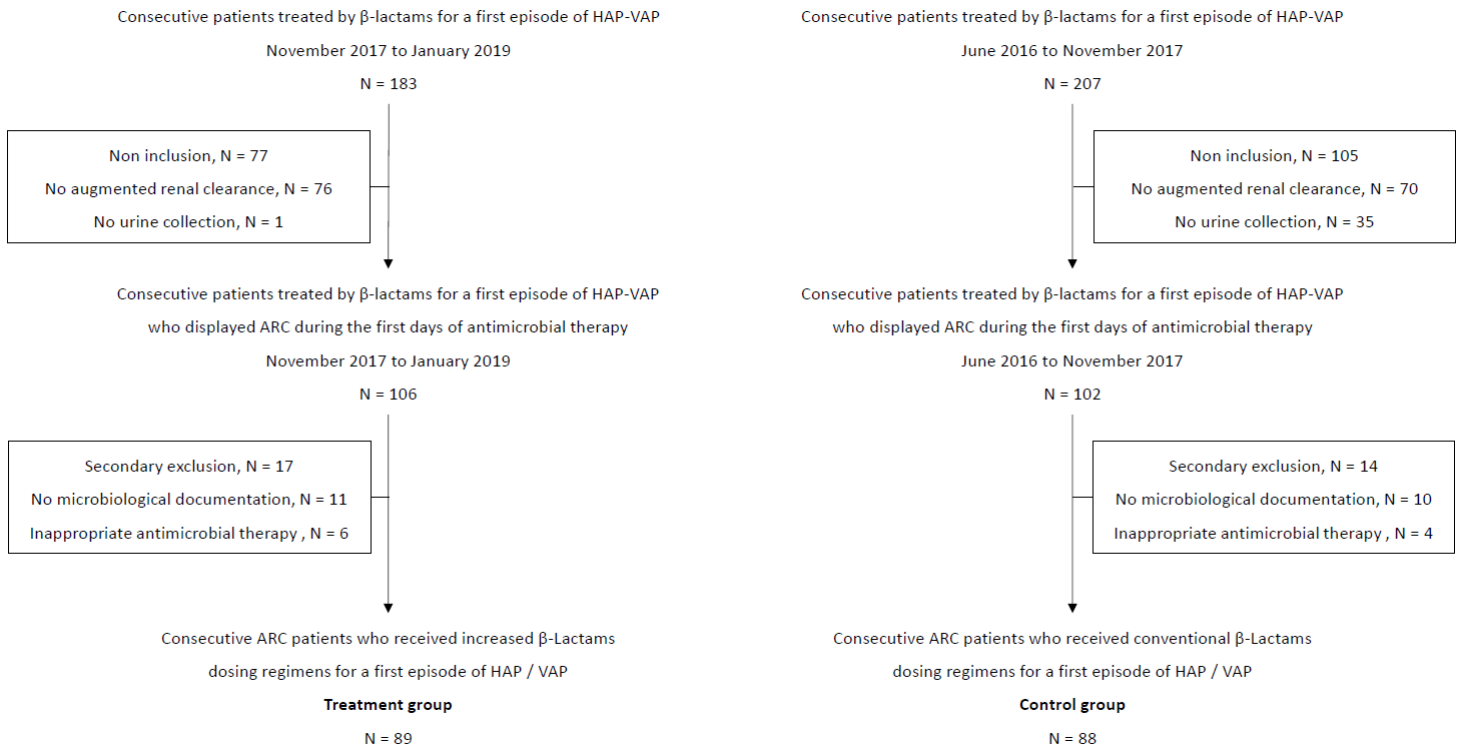


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of ARC treated by conventional (control group) or increased (treatment group) β -Lactams dosing regimens for a first episode of HAP-VAP.

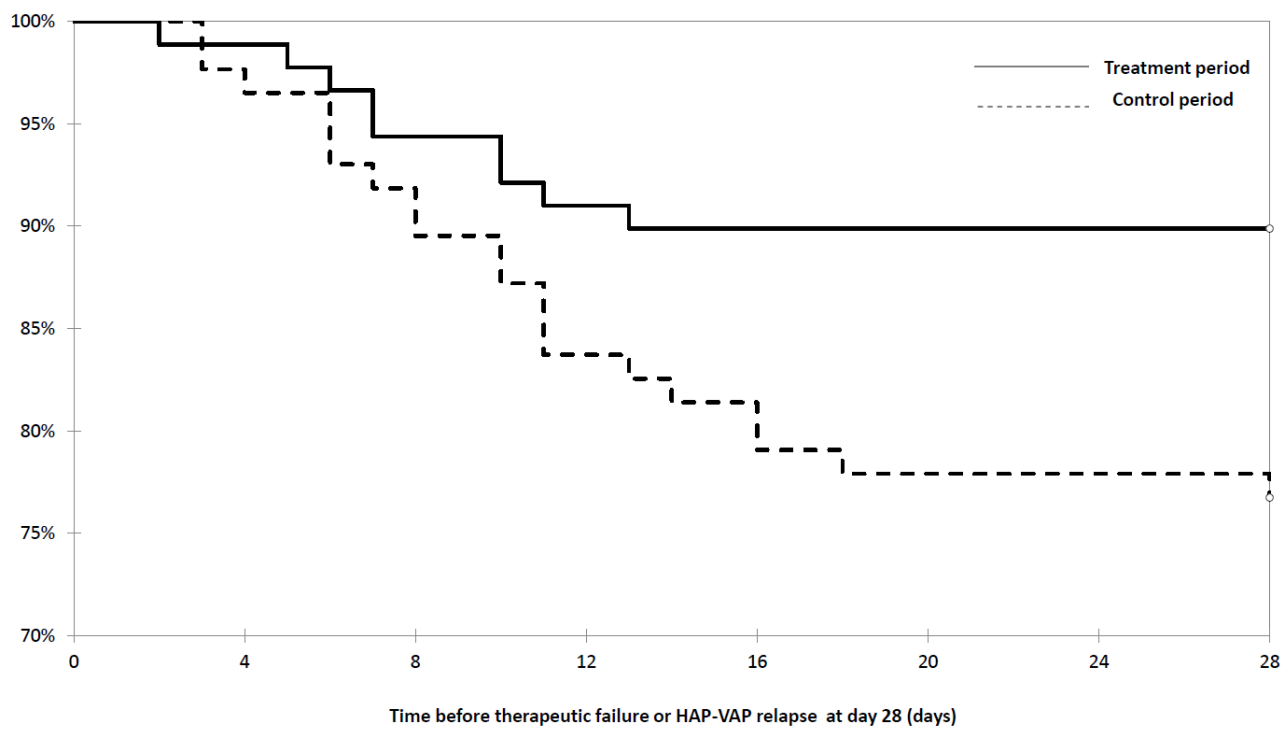
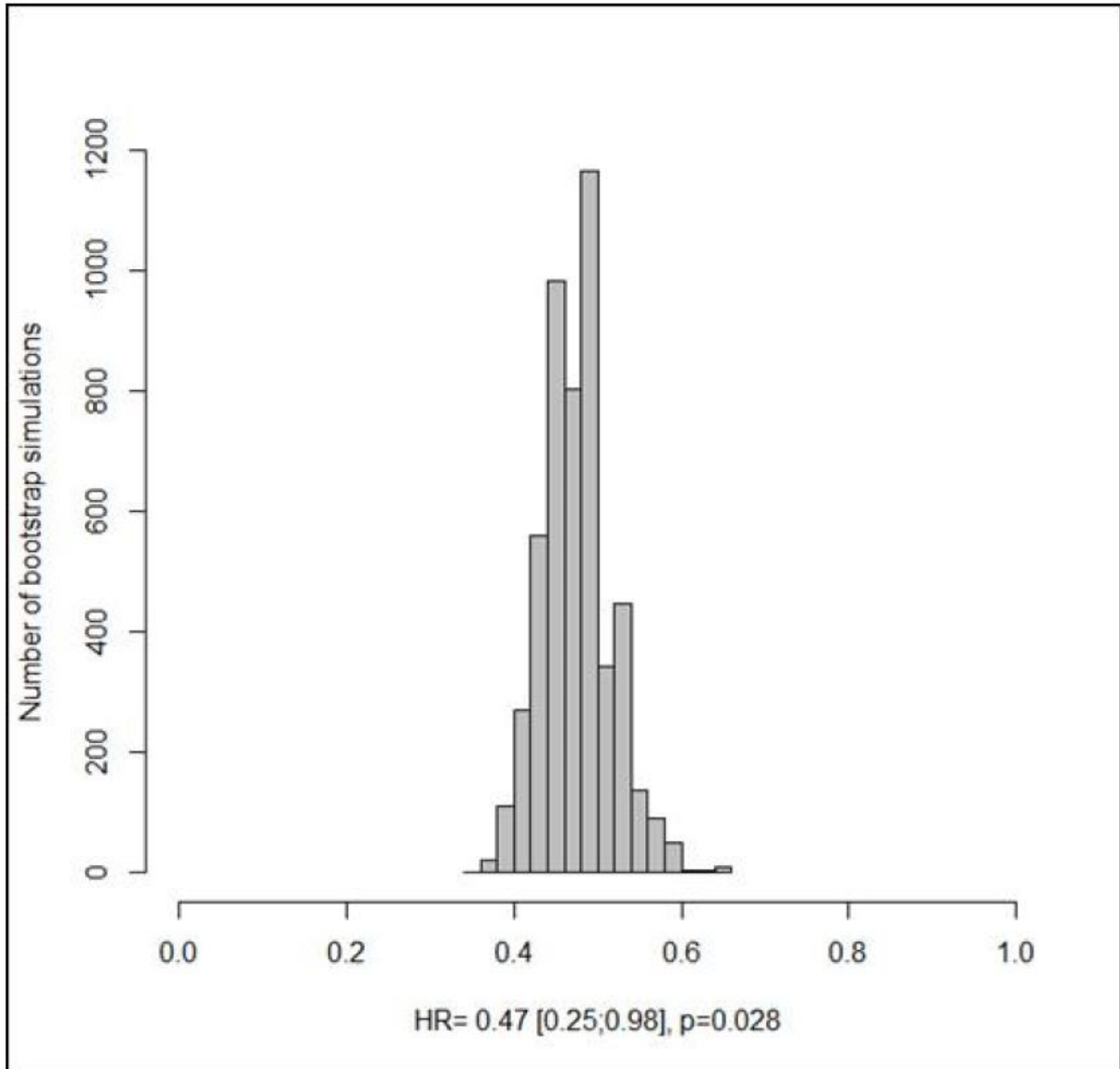
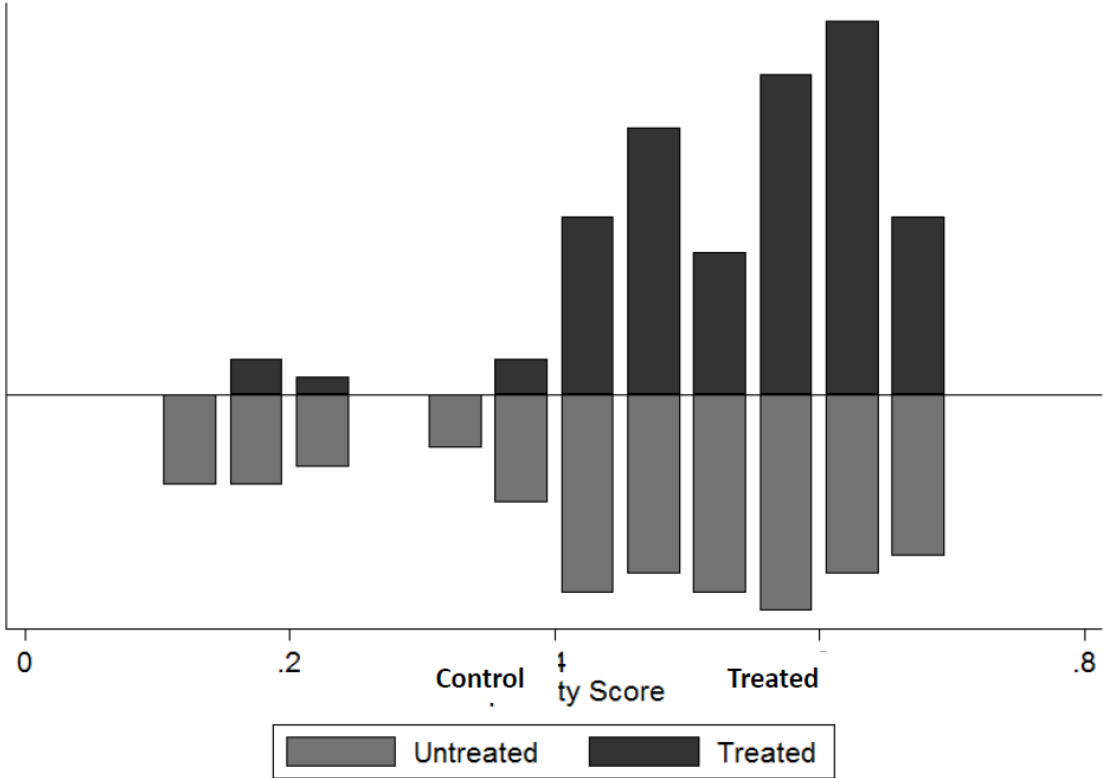


Figure 3. Distribution of Hazard-ratios adjusted on propensity score, SAPS 2, PaO₂/FiO₂, and time of occurrence after bootstrapping simulations (5000 simulations).



Supplementary data 1. Distribution of propensity score between treatment and control groups.



Supplementary data 2. Distribution of therapeutic failure rates according to initial antibiotic treatment

Results expressed as percentages [95% confidence interval]

	Control period N = 88	Treatment period N = 89	p
Piperacillin ± Tazobactam <i>N = 90</i>	17 [5 – 30]	6 [0 – 13]	0.12
Ceftriaxone or cefotaxime <i>N = 28</i>	31 [9 – 54]	25 [1 – 50]	0.72
Amoxicillin ± Clavulanic Acid <i>N = 22</i>	22 [0 – 49]	15 [0 – 35]	0.68
Ceftazidime or Cefepime <i>N = 17</i>	21 [0 – 43]	0 [0 – 0]	0.38
Cefazolin <i>N = 11</i>	38 [4 – 71]	0 [0 – 0]	0.21
Meropenem <i>N = 9</i>	17 [0 – 46]	33 [0 – 87]	0.57

Supplementary data 3. Median values of MIC according to initial antibiotic treatment. The MIC values were provided by the local microbiology laboratory in 30 patients (17%). Results expressed as median [25 – 75 interquartile]

	Control period N = 88	Treatment period N = 89	<i>p</i>
Piperacillin ± Tazobactam <i>N</i> = 90	4 [2.5 – 4]	4 [4 – 4]	0.01
Ceftriaxone or cefotaxime <i>N</i> = 28	0.5 [0.4 – 0.6]	0.5 [0.1 – 0.9]	0.51
Amoxicillin ± Clavulanic Acid <i>N</i> = 22	2 [1.8 – 3.5]	2 [0.5 – 2]	0.36
Ceftazidime or Cefepime <i>N</i> = 17	1 [0.5 – 1]	4 [3 – 6]	0.02
Cefazolin <i>N</i> = 11	2 [2 – 2]	2 [1.3 – 2]	0.65
Meropenem <i>N</i> = 9	0.4 [0.3 – 0.5]	0.1 [0.1 – 0.1]	0.14

DISCUSSION

A notre connaissance cette étude est la première à démontrer qu'une augmentation des posologies en β -lactamines permet une diminution de l'échec thérapeutique dans le traitement des PAS du patient de réanimation en situation d'hyperclairance. Ce constat s'inscrit dans l'idée qu'une antibiothérapie inadaptée et le manque de considération des paramètres PK/PD dans le traitement d'un sepsis augmente le risque d'échec thérapeutique et de mortalité ^{2,53}.

Les caractéristiques de la population retrouvent la prédominance des facteurs de risque décrits dans la littérature : moyenne d'âge basse, patients principalement traumatisés sévères. Les patients restent cependant représentatifs d'une population de réanimation avec des niveaux de gravité importants, un score IGS 2 moyen entre 38 et 40 et environ 40% des patients en état de choc septique. La documentation bactériologique montre une prédominance d'entérobactéries et de staphylocoques aureus. La prédominance de SAMS et la faible proportion de bactéries non fermentantes peuvent être expliquées par l'étude d'un premier épisode de PAS.

Notre étude n'a retrouvé aucun décès causé par les PAS. Ce constat coïncide avec la faible mortalité liée aux PAS dans la sous-population des traumatisés sévères retrouvée dans la littérature ⁵⁴. Cette absence de mortalité peut aussi être liée à l'exclusion de certains malades graves, décédés précocement par arrêt de l'engagement thérapeutique.

Le seuil répandu de définition de l'hyperclairance est de 130ml/min/1.73m² ²⁶. Notre choix du seuil de définition à 150 ml/min est arbitraire et donc critiquable. Ce choix s'appuie sur différentes constatations. Dans une précédente étude pharmacodynamique portant sur des dosages de β -lactamines chez des patients de réanimation, un seuil de DFG à 170ml/min était significativement associé à un sous-dosage en antibiotiques ³⁹. Cette observation a laissé supposer que les effets cliniques apparaissent pour une hyperclairance plus sévère, et que faire un distinguo plus large entre une fonction rénale normale (définie par un DFG <120ml/min) et le diagnostic d'hyperclairance semblait cliniquement pertinent. De plus ce seuil de définition à 150ml/min avait déjà été retrouvé dans la littérature ⁵⁵.

De nombreuses études montrent que l'hyperclairance est un facteur de risque d'échec thérapeutique^{29,39,41}. La prévalence de 23 % des échecs thérapeutiques dans le groupe contrôle était proche de notre prédiction initiale de 25%, basée sur des études antérieures^{39,41}. Cette régularité de prévalence montre la stabilité du phénomène. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour et la mortalité. Une différence significative sur ces critères aurait pu laisser craindre une modification des pratiques cliniques entre les deux périodes. L'échec thérapeutique était en revanche associé à une augmentation de la durée de séjour et de la durée de ventilation sans effet sur la mortalité. Ce constat renforce la pertinence clinique de notre intervention.

Les prescriptions en PTZ sont significativement plus importantes dans la 2^e période, à l'inverse du FEP et de la CAZ. En effet, autant les posologies de PTZ chez l'hyperclairant sont désormais bien documentées⁴⁶, les autres β -lactamines à large spectre administrées en continu ont été moins étudiées (Méropénem, CAZ, FEP). Sur le méropénem, une étude récente se basant sur une simulation de Monte Carlo suggère que les objectifs PK/PD seraient atteints avec une posologie de 2g/8h en perfusion continue⁴⁹. Des sous dosages ont été décrits pour des patients en hyperclairance traités par des posologies inférieures⁵⁰. Dans une étude antérieure, une $CL_{CR} \geq 170$ ml/min n'a pas été associée à une augmentation du taux de sous-exposition ($fT_{100\%} > 4 \times MIC$) pour ces antibiotiques à la posologie de 6g/24h en continu³⁹. Cette étude portait sur un échantillon de petite taille pour les patients en situation d'hyperclairance traité par CAZ ou FEP. Nous ne pouvons pas conclure sur le régime de posologie optimale chez les patients atteints d'ARC grave nécessitant un traitement par ces antibiotiques pour des pathogènes de sensibilité réduite. Le protocole d'antibiothérapie ne suggérait donc pas d'augmenter la posologie de la CAZ, du FEP et du méropénem. Cette raison pourrait expliquer la différence observée concernant le type d'antibiothérapie probabiliste (CAZ ou FEP et/ou PTZ) entre les deux périodes de notre étude.

Cette étude n'a pas trouvé de différence significative concernant les effets secondaires des β -lactamines ce qui semble rassurant. Notre hypothèse de base était que l'augmentation des posologies permet de prévenir les sous dosages sans entrainer de surdosage. Une étude précédente portant sur l'augmentation des doses en PZT chez 35

patients hyperclairants n'avait retrouvé aucun dosage plasmatique au-dessus du seuil de toxicité ⁴⁶. Cependant, les effets toxiques de surdosage en β -lactamines sont nombreux et cliniquement peu spécifiques, ce qui peut les rendre difficile à détecter. De plus, certains effets secondaires n'ont pas été recherchés comme les chutes de TP par hypovitaminose K induite par la céfazoline ⁵⁶.

Il n'y avait de différence significative concernant l'apparition de résistance bactérienne. Le phénomène de sous dosage n'a pas été à l'origine d'une augmentation des résistances acquises dans le groupe contrôle, contrairement à notre hypothèse secondaire. Ce constat doit être fortement nuancé puisque ce phénomène de résistance a été uniquement étudié chez les patients en situation d'échec thérapeutique et non sur l'ensemble de l'effectif. Cet effectif étant relativement faible, nous ne pouvons interpréter ces résultats et des études supplémentaires doivent être menées.

Les limites de cette étude découlent principalement de sa structure.

- Nous avons mené une étude monocentrique en réanimation spécialisée chirurgicale et traumatologique chez des patients en situation d'hyperclairance, ces résultats ne sont donc pas généralisables à l'ensemble des patients de réanimation.
- Le caractère rétrospectif de notre analyse introduit indéniablement des potentiels biais de sélection et d'interprétation. Nous avons considéré ces limites en envisageant des stratégies pouvant limiter ces biais. Le critère de jugement principal a été soumis à une lecture en aveugle par trois investigateurs différents, limitant ainsi la potentielle subjectivité clinique.
- Une randomisation étant impossible, un score de propension a été réalisé sur les variables cliniquement pertinentes. Une étude avant/après amène aussi des biais. Nous avons essayé de rendre notre population la plus stable possible dans le temps en étudiant deux groupes périodiques d'une durée limitée et chronologiquement constitutif. Le service étudié n'a pas procédé à des modifications majeures de prise en charge ce qui pouvait nous permettre de considérer l'intervention étudiée comme unique. La relation entre sous dosage et augmentation du risque d'échec thérapeutique avait déjà été établie précédemment. Cependant l'absence de dosage d'antibiotique dans cette étude ne nous permet pas d'établir que la diminution du taux d'échec observé était liée à la correction des sous dosages.

D'une manière plus générale, nos observations rappellent l'importance de considérer les paramètres PK/PD dans l'approche thérapeutique du patient de réanimation. Sa physiologie est par nature trop complexe pour raisonner simplement avec la logique du « une dose pour tous ». Penser, diagnostiquer et s'adapter à l'hyperclairance s'inscrit dans cette logique. Au vu de nos résultats, l'augmentation des doses en β -lactamines semble être une solution pour prévenir le sur risque d'échec thérapeutique chez ces patients sélectionnés. Il faut cependant garder à l'esprit que l'HRC est un phénomène adaptatif transitoire et fluctuant. Cela impose la nécessité de contrôle quotidien du DFG par la biochimie urinaire afin d'ajuster les posologies et ainsi de prévenir les risques de sous ou surdosage en β -lactamines. Toujours dans une logique d'optimisation PK/PD, pour certains patients, en particulier ceux présentant des poids extrêmes, des infections profondes ou une infection à pathogène de sensibilité réduite, le recours au monitoring par dosages plasmatiques reste essentiel.

CONCLUSION

L'ACR est un phénomène fréquemment retrouvé en réanimation traumatologique. Son diagnostic est simple. Elle est à risque de sous dosage en β -lactamines et entraîne un risque accru d'échec thérapeutique en particulier dans le traitement des pneumopathies associées aux soins.

L'augmentation des posologies en β -lactamines a permis dans cette population une diminution significative du taux d'échec thérapeutique lors du traitement d'un premier épisode de pneumopathie nosocomiale. Cette stratégie n'a pas entraîné d'effet indésirable notable et semble sûre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Launey Y, Brissaud O, Bruyère R, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesthésie & Réanimation* 2018;4(5):421–41.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61–111.
3. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2017. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, septembre 2019, 80 p [Internet]. 2017 [cité le 10 juin 2019]; <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2019/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte>
4. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(11):1999–2006.
5. Branch-Elliman W, Wright SB, Howell MD. Determining the Ideal Strategy for Ventilator-associated Pneumonia Prevention. Cost–Benefit Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(1):57–63.
6. Kumar A, Roberts D, Wood KE, 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;34(6):1589–96.
7. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22(5):387–94.
8. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111(3):676–85.
9. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 2014;18(5):480.
10. Optimisation du traitement par B-lactamines - RFE SFAR 2018 [Internet]. [cité le 10 juin 2019]; <https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/>
11. SiteGPR [Internet]. [cité le 10 juin 2019]; <http://sitegpr.com/fr/>

12. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf* 2017;40(12):1171–98.
13. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(5):412–20.
14. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(7):677–88.
15. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALL: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1072–83.
16. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(5):1500–6.
17. Olofsson SK, Geli P, Andersson DI, Cars O. Pharmacodynamic model to describe the concentration-dependent selection of cefotaxime-resistant *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):5081–91.
18. Gianvecchio C, Lozano NA, Henderson C, et al. Variation in Mutant Prevention Concentrations. *Front Microbiol* 2019;10:42.
19. 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;50(2):99–110.
20. Ulldemolins M, Martín-Loeches I, Llauradó-Serra M, et al. Piperacillin population pharmacokinetics in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous venovenous haemodiafiltration: effect of type of dialysis membrane on dosing requirements. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(6):1651–9.
21. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous versus Short-Term Infusion of Imipenem-Cilastatin in Critically Ill Patients in a Randomized, Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3304–10.
22. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(5):464–8.

23. Scaglione F, Esposito S, Leone S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2009;34(2):394–400.
24. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs* 2018;78(4):439–51.
25. De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, Hoste EA. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2015;81(10):1079–85.
26. Barrasa H, Bilbao-meseguer I. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients : A Systematic Review. 2018;(29).
27. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(5):624–30.
28. May CC, Arora S, Parli SE, Fraser JF, Bastin MT, Cook AM. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2015;23(3):374–9.
29. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care* 2013;28(5):695–700.
30. Palsson R, Waikar SS. Renal Functional Reserve Revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):e1–8.
31. Udy AA, Jarrett P, Lassig-Smith M, et al. Augmented Renal Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance. *J Neurotrauma* 2017;34(1):137–44.
32. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(1):1–16.
33. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2015;41(3):427–35.
34. Baptista J, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011;15(3):R139.
35. Adnan S, Ratnam S, Kumar S, et al. Select critically ill patients at risk of augmented renal clearance: experience in a Malaysian intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 2014;42(6):715–22.

36. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82(4):665–71.
37. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(4):385–92.
38. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 2013;17(3):R84.
39. Carrié C, Petit L, D’Houdain N, 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;51(3):443–9.
40. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. *Chest* 2012;142(1):30–9.
41. Carrie C, Bentejac M, Cottenceau V, et al. Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: A preliminary study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37(1):35–41.
42. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 2015;19(1):28.
43. Carrié C, Legeron R, Petit L, 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;48:66–71.
44. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect* 2016;46(5):242–68.
45. Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(4):594–600.
46. Besnard T, Carrié C, Petit L, Biais M. Increased dosing regimens of piperacillin-tazobactam are needed to avoid subtherapeutic exposure in critically ill patients with

- augmented renal clearance. *Crit Care* 2019;23(1):13.
47. Ollivier J, Carrié C, D’Houdain N, et al. Are Standard Dosing Regimens of Ceftriaxone Adapted for Critically Ill Patients with Augmented Creatinine Clearance? *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(3).
 48. Carlier M, Noe M, De Waele JJ, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(11):2600–8.
 49. Tamatsukuri T, Ohbayashi M, Kohyama N, et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. *J Infect Chemother* 2018;24(10):834–40.
 50. Cojutti PG, Barbarino C, De Monte A, Hope W, Pea F. Higher than standard meropenem and linezolid dosages needed for appropriate treatment of an intracerebral hemorrhage patient with augmented renal clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(8):1091–2.
 51. Yamashita Y, Kamiyama H, Yamamoto A, et al. Relationship between PK/PD of Cefepime and Clinical Outcome in Febrile Neutropenic Patients with Normal Renal Function. *YAKUGAKU ZASSHI* 2016;136(12):1641–9.
 52. Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, et al. β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(9).
 53. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486–552.
 54. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13(8):665–71.
 55. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(4):332–9.
 56. Angles E, Mouton C, Perino J, Remy A, Ouattara A. Hypoprothrombinemia and severe perioperative haemorrhagic complications in cardiac surgery patients treated with high-dose cefazolin for infective endocarditis. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37(2):167–70.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'augmentation de la clairance rénale (ACR) est reconnue comme une cause majeure de sous dosage en β -lactamine en cas d'utilisation de posologies conventionnelles. L'objectif principal était de comparer le pronostic des patients en ARC traités avec des posologies conventionnelles versus augmentées de β -lactamines pour un premier épisode de pneumopathies associées aux soins (PAS) en réanimation.

MÉTHODE : Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, chaque patient en ACR traité par β -lactamines pour un 1^{er} épisode de PAS était inclus pendant 15 mois, avant (groupe contrôle) et après (groupe traitement) la modification d'un protocole local d'antibiothérapie. L'ARC était définie comme une clairance urinaire en créatinine des 24h \geq 150 ml/min. Le critère de jugement principal était défini comme un échec thérapeutique de l'antibiothérapie initiale ou une récurrence de la PAS dans les 28 jours. Un score de propension était établi entre les deux groupes sur le critère de jugement principal.

RESULTATS : Durant la période d'étude, 177 patients ont été inclus (Période contrôle, N = 88 ; période traitement, N = 89). Le taux d'échec thérapeutique ou de récurrence de PAS était significativement plus faible durant la période traitement (10 contre 23%, $p = 0,019$). Le score de propension d'ajustement pour les patients traités par le protocole de schéma posologique accru était de 0,47 (95 % IC : 0,25 - 0,98). Aucun effet secondaire lié aux antibiotiques n'a été signalé pendant la période de traitement.

CONCLUSION : L'utilisation de posologies plus élevées de β -Lactamines peut être sûre et efficace pour réduire le taux d'échec thérapeutique et de récurrence de PAS chez les patients de réanimation présentant une ARC grave.

MOTS CLES : Augmentation de la clairance rénale, β -Lactamine, Pneumopathie associée aux soins, Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, Réanimation.

**Increased β -Lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia:
a before and after study.**

ABSTRACT

BACKGROUND: Augmented renal clearance (ARC) is recognized as a leading cause of β -lactam subexposure when conventional dosing regimens are used. The main objective was to compare the clinical outcome of ARC patients treated by conventional or increased β -Lactams dosing regimens for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia (HAP-VAP).

METHODS: In this single-center, retrospective study, every ARC patient treated by β -lactam for a first episode of HAP-VAP was included during two 15-month periods, before (Control period) and after (Treatment period) the modification of a local antibiotic therapy protocol. ARC was defined by a 24-hr measured creatinine clearance \geq 150 ml/min. The primary endpoint was defined as a therapeutic failure of the antimicrobial therapy or a HAP-VAP recurrence within 28 days. Propensity score analysis was performed to assess the primary outcome while controlling for relevant covariates.

RESULTS: During the study period, 177 patients were included (control period, N = 88; treatment period, N = 89). Therapeutic failure or HAP-VAP relapse were significantly lower in the treatment period (10 vs. 23%, $p = 0.019$). The propensity adjusted hazard ratio in the patients treated with the increased dosing regimens protocol was 0.47 (95%CI: 0.25 – 0.98). No antibiotic side effect was reported during the treatment period.

CONCLUSIONS: Higher than licensed dosing regimens of β -Lactams may be safe and effective in reducing the rate of therapeutic failure and HAP-VAP recurrence in critically ill patients with severe ARC.

KEY WORDS : Augmented renal clearance, β -Lactams, Hospital-acquired pneumonia, Ventilator-acquired pneumonia, Critical illness.

DISCIPLINE : Anesthésie-Réanimation

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université de Bordeaux, Science de la Santé, 146 rue Léo Saignat, CS 61292, 33076 Bordeaux CEDEX