

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPÉCIALITÉ ANESTHÉSIE-REANIMATION

Présentée et soutenue publiquement Le 9 janvier 2020

Par **Stéphanie ROURE**

Née le 16 mai 1992 à Sèvres (92)

**Pharmacocinétique de population de l'amikacine chez les
patients de réanimation traités par laparostomie avec
pansement aspiratif**

Sous la direction de :

Monsieur le Docteur Cédric CARRIÉ

Membres du jury

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

Monsieur le Docteur Vincent DUBUISSON

Madame la Docteure Noémie SAUVAGE

Monsieur le Docteur Cédric CARRIÉ

Président

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examinatrice

Directeur de thèse

Numéro national de thèse/suffixe local : 3004

Remerciements

A Monsieur le Docteur Cédric CARRIÉ, Directeur de thèse et juge :

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en m'encadrant pour ce travail. Travailler à tes côtés aura été un véritable tournant pour moi. Tu m'as accompagnée vers l'autonomie des gardes séniorisées, lors de plusieurs présentations et enfin cette thèse. Merci de m'avoir poussée à donner le meilleur de moi-même mais également de m'avoir épaulée et rassurée à de multiples reprises. Je te suis reconnaissante pour ta patience, ta disponibilité et tout ce temps précieux que tu as pu me consacrer.

Sois assuré de mon admiration pour ton raisonnement scientifique, ton efficacité au travail et les nombreux projets de recherche que tu mènes de front pour nous tous. Tu es un exemple.

A Monsieur le Professeur Didier GRUSON, Président du jury :

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement en infectiologie que j'ai pu apprécier à plusieurs reprises. Votre expertise dans ce domaine est admirable et m'est précieuse dans l'évaluation de ce travail. Je vous remercie également pour la sincérité de nos échanges.

Je vous assure de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS, membre du jury :

Je suis honorée que tu aies accepté de siéger dans ce jury. Ton ambition pour la recherche, ta pédagogie et ton investissement pour l'anesthésie-réanimation sont exemplaires et essentiels à notre formation. Je te remercie sincèrement pour la disponibilité et la compréhension dont tu as fait preuve à mon égard.

Reçois ici le témoignage de ma grande estime.

A Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD, rapporteur et membre du jury :

Je suis honorée que vous ayez accepté de rapporter ce travail. Je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour lire ce manuscrit et pour la réponse rapide que vous nous avez apportée.

Je vous assure de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Vincent DUBUISSON, membre du jury :

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre présence quotidienne à nos côtés dans le service de réanimation chirurgicale est précieuse. J'admire le travail colossal que votre équipe et vous-même réalisez pour nos patients.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame la Docteure Noémie SAUVAGE, membre du jury :

Tu me fais l'honneur de siéger à ce jury. Je te remercie de m'avoir épaulée à de nombreuses reprises durant ces derniers mois. Tu as toujours été disponible, attentive, bienveillante et ce fut pour moi un précieux soutien. Tes qualités humaines ton enseignement rigoureux et ton organisation sont inspirants. Merci de faire partie des rares petits colibris de la « green réanimation ».

Sois assurée de mon admiration et de mon amitié sincère.

A ma famille,

A mes parents,

Corinne, merci Maman pour ta présence rassurante tout au long de ces études. Ton aide et ton soutien ont été sans faille depuis les premières lectures de l'école primaire (les créneaux de la maternelle ?) jusqu'à la correction de cette thèse. Ton amour et ton réconfort ne connaissent pas la distance.

Jean-Yves, merci Papa de m'avoir guidée durant cette aventure. Tu m'as poussée à me dépasser tout en restant attentif et rassurant. Tes conseils m'ont bien souvent aidée à choisir le meilleur pour moi-même. Merci pour ton amour et ta confiance en moi.

Sylvie, merci pour ton affection, ton extraordinaire enthousiasme et ta bonne humeur. Tu as toujours été attentive et à l'écoute lorsque j'en ai eu besoin : les recadrages qui découlent de nos conversations restent gravés dans ma mémoire.

A Sylvain, notre confiance mutuelle et notre complicité me sont indispensables depuis bien longtemps. C'est une sacrée chance d'avoir un jumeau qui n'a pas la même date de naissance. Merci pour ton humour, ta curiosité et ta souplesse que j'admire tant. J'espère que nous aurons l'occasion de célébrer de nouveau les fêtes pas trop loin l'un de l'autre dans le futur (laisse tomber, tu ne peux pas répondre tellement tu rigoles).

A Thomas, mon chéri, je te souhaite de rester si curieux et original. Nous avons quelques traits de caractères en commun comme notre rapidité légendaire ou notre tempérament affirmé. Je suis certaine que nous trouverons une place qui accepte les gens qui rêvassent et prennent tout leur temps. J'espère que tu trouveras une voie qui te plaira et que tu seras entouré de collègues et amis en mesure de t'apprécier à ta juste valeur.

A Blandine, ma chérie, merci pour ton énergie et ta bonne humeur. Tu rends pétillant ce quatuor qui serait bien trop nonchalant sans toi. Bravo d'être déjà si active dans ton quotidien, tu peux être fière de tout ce que tu entreprends et réussis ! Sache que je te soutiens et t'encourage malgré la distance et le temps qui file.

A mes quatre grands-parents, j'ai une chance incroyable de vous avoir à mes côtés pour ce moment. Merci pour vos encouragements, vos multiples attentions et votre présence réconfortante depuis mes premiers pas. Merci pour cette enfance où vous avez été si présents pour nous, j'en garde une multitude d'heureux souvenirs.

A mes oncles et tantes, Brigitte, Philippe, Béatrice, Gilles, Olivier et Kate, malgré la distance (que ce soit un océan ou quelques centaines de kilomètre), la complicité partagée avec chacun d'entre vous ne s'altère pas. Merci pour votre disponibilité et pour tous les efforts que vous avez pu faire afin de tenir compte de mon emploi du temps parfois bien contraignant.

A mes cousins Clément, Léa et Quentin, Goldie et Jude, merci pour les bons moments partagés avec vous aussi bien à la mer, à la montagne ou autour du énième jeu du week-end. Nos retrouvailles sont pour moi synonymes de rigolades et gentilles chamailleries.

A Anaïs, merci pour la multitude d'attentions que tu as eue pour moi : je ne pense pas avoir une mémoire suffisante pour me souvenir de chacune d'entre elles. Je suis certaine en revanche que tu as été présente lors de tous les moments importants que j'ai traversés ces dernières années. Tu es essentielle à mon déséquilibre.

A Jacqueline et Jean-Claude, merci pour votre accueil chaleureux, votre générosité et le bon temps passé en votre compagnie. C'est un plaisir de pouvoir nous retrouver, presque chaque année, en famille dans votre maison.

Aux ami(e)s et cointernes de l'ouest de la France,

A mes quatre anges gardiennes du quotidien, merci de former ce merveilleux quatuor de soutien !

Flo, merci d'être aussi attentionnée et tolérante avec moi. Tu supportes toutes mes montagnes russes d'émotions dans cette coloc. Je n'arrive pas au bout de ta patience et je me demande chaque jour comment c'est possible.

Louise, Loulou merci d'avoir été si souvent ma soupape de décompression. Nos fous rires, nos débriefs de stage et nos séances de wake ont été de vraies bouffées d'oxygène ces derniers mois. Merci pour ta rigueur lors des nombreuses gardes que nous avons faites ensemble. J'espère pouvoir écrire un nouveau protocole d'IRM avec toi.

Lucie, merci d'avoir mélangé le sac de nœud qui est dans ta tête avec le mien. Je pense que nous ne réussirons pas à les détricoter et c'est très bien ainsi. Merci d'avoir été là. Je te souhaite un joyeux carnaval.

Tiphaine, je pense que tu mérites une sacrée médaille pour les quatre semestres passés ensemble. Merci pour ton amitié, tes conseils bienveillants et ta patience. Merci surtout pour ton excellence au travail qui me tire vers le haut et me pousse à progresser depuis notre tout premier stage. Prends soin de toi car tu n'as pas fini de me supporter.

Lucas et Émilie, je ne vous oublie pas et vous remercie d'être l'un comme l'autre aussi attentifs avec moi. Vous remplissez à merveille vos rôles d'ange gardien(ne) par alliance !

Aux autres copains avec qui il est toujours bien réjouissant de se retrouver autour d'un café, d'une paire de ski ou même parfois (mais heureusement c'est rare) d'une bière ! Thomas, Manue, Sarah, Xavier, Martin et tous ceux qui ont envie de se rajouter à cette liste non exhaustive !

Aux affreux qui ont partagé ce semestre en réa chir Bastien, Eloïse, Geoffrey, Grégoire, Guilhem et Sylvain, merci pour les innombrables bêtises que nous avons eu l'occasion de faire durant ces six mois.

Merci à ma coéquipière du G2, je te promets que je n'oublierai pas l'opération du « 1^{er} avril 2019 » (ni les échanges de mails qui ont suivi !). Merci pour ta rigueur, ton humour et nos multiples débriefs. Ce sera un plaisir de me serrer de nouveau les coudes avec toi.

Guilhem, un grand merci d'être plus étourdi et désordonné que moi. Merci surtout pour nos discussions interminables, ta souplesse et ta bonne humeur. C'est un plaisir de partager ce temps et cette coloc avec toi.

A ceux avec qui j'ai eu le plaisir de partager, il y a plus ou moins longtemps, un semestre : Guillaume, Marine, Clément, Elie, Inès, Antoine & Antoine, Laure !! Merci de m'avoir attendue presque chaque jour et d'accepter le bazar que je sème dans le bureau systématiquement. Je me permets de vous signifier que je n'ai pas d'attrait particulier pour les externes ramollis et inefficaces ! Non. Tiphaine, Thomas, Floriane, vous ne serez pas cités une deuxième fois.

Aux copains de la promo 2016 auxquelles s'associent les promo sus et sous-jacentes, j'ai eu la chance de partager avec vous des gardes, des cafés, des files d'attente pré-oral et parfois même quelques soirées ! C'était souvent bien sympa (surtout les files d'attente pré-oral) donc un grand merci et à très vite dans les couloirs de Pellegrin !

A mes petites pépites bordelaises hors médecine, Claire, Morgane, Pilar et Valentin, merci d'être à l'origine de ces petites récréations en dehors de l'hôpital. C'est grâce à votre persévérance pour accorder nos plannings que nous pouvons continuer à passer du temps ensemble. Je remercie le hasard qui nous amené ici à quelques mois d'intervalle !

A mes ami(e)s de l'est de la France,

Aux Saintes Exquises, merci pour l'ouverture d'esprit que vous m'avez apportée. Nos échanges sont toujours une aération bienvenue de mon cerveau un peu trop coincé dans la littérature médicale.

A Amélia, merci pour ton soutien durant ces dernières semaines et pour notre amitié qui reste intacte malgré la distance et nos emplois du temps légèrement surchargés. J'admire tes convictions, ton acharnement au travail et l'excellence de ton raisonnement scientifique que je n'ai plus la capacité d'apprécier tant il me dépasse. Je me réjouis par avance du temps que nous pourrons passer ensemble lors de ce semestre grenoblois tant attendu.

A Manon et Leslie, merci les filles pour cette amitié que nous continuons de tisser d'années en années. Merci pour vos sollicitations régulières malgré la distance et mes indisponibilités chroniques. J'ai hâte de vous retrouver à Lyon, Bordeaux ou dans n'importe quel autre endroit pour ajouter de nouveaux souvenirs à notre belle collection.

A Flora, aux Camilles, à Ludivine, merci pour nos joyeuses retrouvailles, j'espère qu'elles se feront encore nombreuses car elles sont comme de petits arcs-en-ciel dans les semaines parfois trop longues.

A Céline, Lucile, Marion, Marjolaine, Morgane, merci pour ces week-ends de fous rires et de débriefs en tout genre. Merci surtout de me donner l'occasion d'acheter des vêtements convenables au moins deux fois dans l'année. Je reviens de ce pas dans la team organisatrice de ces week-ends car ils me sont bien trop essentiels.

A Alexandre, Ayoub, Cléa, Colas, Hugo, Natacha, Quang, Séverin, Valérien, Victor, merci de rester aussi bêtes et d'avoir toujours réussi à me faire rire quelques soit les circonstances durant toutes ces années. Merci pour nos voyages, nos soirées mémorables et toutes les découvertes absurdes que j'ai pu faire en votre compagnie. Je sais que j'ai une sacrée chance de vous avoir.

A Alexis, merci pour ton influence positive sur les choix importants que j'ai pu faire à tes cotés. Merci aussi pour la quantité de travail que nous avons fournie ensemble. Je garde un très bon souvenir de nos années communes et je te souhaite une belle suite.

A Fanny, je crois que je dois vraiment te remercier pour m'avoir aidée, dès toute petite, à surmonter ma terreur des représentations en public. Je pense à tes conseils et à ton renforcement positif avant chacune de mes présentations orales. Ton influence dans mon quotidien est bien plus importante que tu ne peux l'imaginer.

A Camille, merci de m'avoir donné l'envie de débiter ces études en santé. Finalement, ce sujet de thèse n'est pas si éloigné de mon projet initial. Merci pour ton soutien et tes attentions durant ces six années d'externat. Au plaisir de te revoir bien entourée.

A celles qui ont permis la réalisation de ce travail,

A Faustine, merci pour ton investissement et l'immense quantité de travail que tu as fourni pour cet article. Malgré cette montagne de tâches à accomplir, merci d'être restée si disponible pour répondre à mes questions.

A Hélène et Valérie, merci pour votre gentillesse mais surtout votre réactivité dans la mise à disposition des dossiers.

Aux équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler,

A Maxime, merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta bienveillance depuis mon premier semestre. C'est toujours un soulagement de te savoir dans les murs lorsque je suis de garde. J'espère parvenir à te ressembler et avoir la chance de travailler à tes côtés.

A l'équipe d'anesthésie du CH de Dax, merci à la formidable équipe d'IADE pour votre accueil chaleureux et votre investissement dans ma formation. Débuter en anesthésie à vos côtés a été une véritable chance. Merci à Céline et Frédéric de m'avoir guidé dans mes premières inductions et premières ALR. Votre patience et votre pédagogie ont été remarquables.

A l'équipe d'anesthésie de la maternité, merci à tous pour votre bonne humeur retrouvée systématiquement à chacun de mes passages. J'espère trouver bientôt la confiance nécessaire pour venir faire des gardes à vos côtés.

A l'équipe de réanimation du CHCB, merci pour votre formation bienveillante et rigoureuse durant ces six mois. Travailler à vos côtés a été un plaisir chaque jour et m'a poussée à persévérer en réanimation. Merci à chacun d'entre vous d'avoir apporté sa contribution dans ma formation. Merci Alexandre pour tes blagues, tes conseils biblio mais surtout pour ta patience et ta pédagogie en ETT, ce que tu m'as appris me sert tous les jours.

A l'équipe d'anesthésie du CH de Pau, merci à tous de m'avoir guidé vers l'autonomisation. Ce stage est arrivé à point nommé pour me faire découvrir l'anesthésie pédiatrique et thoracique. Un grand merci à tous les IADE pour votre accueil bienveillant : la rigueur et la bonne humeur qui règnent au sein de cette équipe sont un grand atout de ce bloc.

A l'équipe de la réanimation chirurgicale, merci pour ce semestre haut en couleur. J'y ai énormément appris et y ait passé du temps avec plaisir. Merci pour votre insistance et votre réassurance concernant les gardes séniorisées. Je n'aurai probablement pas franchi ce cap sans cette confiance que vous m'avez faite. Merci à Mélanie et Noémie d'allier à la fois excellence, disponibilité et gentillesse. Vous êtes des modèles.

Et bien sûr une belle dédicace à cette équipe paramédicale formidable, je vous retrouve avec plaisir à chaque garde !

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique, merci pour votre apprentissage et votre rigueur au travail. Merci Maryline pour nos échanges entre deux palettes humérales. Je garde un excellent souvenir des inductions à tes cotés.

A l'équipe de neuroréanimation, merci pour votre pédagogie exemplaire durant ce trop court trimestre. J'ai énormément appris grâce à vous et je suis venue travailler à vos côtés tous les jours avec enthousiasme. Merci à la team des « jeunes » chef(fe)s pour vos attentions et conseils bienveillants lors des dernières semaines du stage.

A l'équipe de l'HIARP, merci pour votre compréhension durant ces dernières semaines. Votre enseignement et votre rigueur au travail vont m'être bénéfiques aussi bien lors des prochains mois que dans le futur.

Merci aux Docteurs S.L, E.C et A.P ainsi qu'à E.I et leur équipe, sans eux cette drôle d'aventure n'aurait pas été possible.

Table des matières

Liste des abréviations	12
Liste des figures et tableaux	13
Introduction	14
1. <i>Principes d'optimisation PK/PD des aminosides chez le patient de réanimation</i>	14
2. <i>Particularités pharmacocinétiques / pharmacodynamiques du patient de réanimation</i>	17
3. <i>Laparostomie et thérapie à pression négative : bénéfices attendus et conséquences potentielles</i>	21
Objectifs du travail	25
Article original en cours de soumission (Antimicrobial Agents and Chemotherapy)	26
- <i>Résumé de l'article</i>	28
- <i>Introduction</i>	29
- <i>Matériel et Méthodes</i>	30
- <i>Résultats</i>	33
- <i>Discussion</i>	35
- <i>Conclusion</i>	37
- <i>Références</i>	38
- <i>Tableaux</i>	41
- <i>Figures et données supplémentaires</i>	45
Discussion	52
1. <i>Le sous dosage en amikacine et ses facteurs prédictifs.</i>	52
2. <i>Le sur-dosage en amikacine et ses facteurs prédictifs</i>	53
3. <i>Pharmacocinétique de l'amikacine chez les patients en laparostomie</i>	54
4. <i>Limites de l'étude</i>	55
5. <i>Perspective d'optimisation PK/PD des aminosides</i>	56
Conclusion	57
Références	58
Serment d'Hippocrate	63

Listes des abréviations

- AAA : anévrisme de l'aorte abdominale
- ARC : hyperclairance rénale (Augmented Renal Clearance)
- CMI : concentration minimale inhibitrice
- $C_{\max}$: concentration plasmatique maximale
- $C_{\min}$: concentration plasmatique minimale
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- DSR : débit sanguin rénal
- EER : Epuration extra-rénale
- PK/PD : pharmacocinétique / pharmacodynamique
- Vd : Volume de distribution

Figure 1 : Physiopathologie des modifications de distribution et d'élimination en réanimation des antibiotiques hydrophiles.....	24
--	----

1. Principes d'optimisation PK/PD des aminosides chez le patient de réanimation

1.1. Intérêt d'une bithérapie avec aminosides chez les patients de réanimation

Un des déterminants principaux de la survie dans le sepsis et le choc septique est l'introduction rapide d'une antibiothérapie empirique efficace couvrant les pathogènes probables (1–3). Les β -lactamines sont largement utilisées en première intention en raison de leur couverture à large spectre, de leurs propriétés bactéricides et de leur bonne tolérance (4). L'adjonction d'un aminoside est parfois avantageuse afin d'assurer une synergie bactéricide sur certains germes, d'élargir le spectre du traitement et de prévenir l'émergence de résistances. Les situations dans lesquelles cette bi-antibiothérapie a montré un bénéfice sur la mortalité sont le choc septique (5,6), le sepsis sévère chez les patients neutropéniques (7) ou en cas de suspicion de pathogènes multirésistants tels que les espèces *Acinetobacter* et *Pseudomonas* (1,2).

1.2. Propriétés pharmacologiques des aminosides

Les aminosides sont des molécules hydrophiles non métabolisées dont seule la fraction libre est active. Leur fixation protéique est faible d'environ 20%. Dans l'organisme, ils se répartissent entre le secteur vasculaire, le secteur interstitiel et le parenchyme rénal ce qui leur confère un faible volume de distribution (Vd) (environ 0,3 à 0,4 L/kg chez le volontaire sain) (8). En effet, leur diffusion tissulaire est médiocre : il est rapporté des concentrations tissulaires pulmonaires, digestives et sous-cutanées correspondant respectivement à 30%, 24% et 25 à 39% de la concentration plasmatique (9–11).

Leur élimination est quasi-exclusivement rénale et évolue selon deux phases (12). La première phase est précoce et correspond à la filtration glomérulaire avec une demi-vie d'environ 2 heures. Une faible part est ensuite réabsorbée par le tubule, puis accumulée de façon prolongée (13). En effet, la phase d'élimination suivante est beaucoup plus tardive avec une demi-vie de plus de 20 heures. Cette accumulation tubulaire prolongée est à l'origine de la toxicité des aminosides sur le tube contourné proximal. Ce processus d'accumulation étant saturable, le risque de néphrotoxicité reste limité en cas de dose journalière unique, de traitement de courte durée et de suivi pharmacologique consciencieux en cas de réinjection(s) (14–18). Il est à l'inverse majoré en cas de traitement plus de 5 à 7 jours (16,19). La toxicité des aminosides est également

cochléo-vestibulaire et serait attribuée à de fortes concentrations dans le liquide labyrinthique qui provoqueraient des lésions irréversibles des cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne. Même s'il a été évoqué que le processus d'accumulation soit lui aussi saturable, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à l'injection journalière unique versus multiple d'aminoside concernant la toxicité auditive (20).

1.3. Objectifs pharmacodynamiques chez le patient de réanimation

Le mécanisme d'action des aminosides est l'inhibition de la synthèse protéique des bactéries suite à leur fixation sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Ils sont ainsi puissamment bactéricides et ce, indépendamment de la densité bactérienne (absence d'effet inoculum). Leur vitesse de bactéricidie dépend de la concentration sanguine initiale et leur durée d'activité est très supérieure au temps d'exposition grâce à leur effet post-antibiotique (16,20).

Leur spectre d'action est large et couvre de nombreuses bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Concernant l'amikacine, il intéresse en particulier les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* pour lesquels L'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (21) a défini deux profils de sensibilité :

- un profil sensible pour une concentration minimale inhibitrice (CMI) seuil inférieure à 8 mg/L
- et un profil résistant pour une CMI seuil supérieure 16 mg/L.

Plusieurs études pharmacologiques démontrent une réponse clinique et microbiologique efficace pour un ratio $C_{\max}/\text{CMI}$ supérieur à 8-10 (22-24). Ruiz et al. (22) ont récemment mis en évidence une meilleure réponse clinique et une plus faible croissance de souches multirésistantes chez les patients ayant un rapport $C_{\max}/\text{CMI}$ supérieur à 6. Un rapport $C_{\max}/\text{CMI}$ supérieur à 10 était associé à une meilleure éradication microbiologique de façon non significative.

Considérant un ratio $C_{\max}/\text{CMI}$ supérieur à 8-10 comme cible PK/PD et un seuil de CMI empirique à 8 mg/L, la concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$ ou « pic ») d'amikacine devrait être comprise entre 64 mg/L et 80mg/L. Pour atteindre cette cible, les dernières recommandations françaises préconisent d'utiliser une posologie « élevée » d'amikacine à savoir 25-30 mg/kg (vs. 15 mg/kg qui est la dose « standard ») chez le patient de réanimation (14). En effet de fortes doses uniques, quotidiennes (ou à intervalles prolongés) sont à l'origine d'une moindre toxicité pour des résultats cliniques comparables, voire supérieurs (15,16,25).

Il convient de rappeler que l'index thérapeutique des aminosides reste étroit. Le faible risque de néphrotoxicité rapporté dans les études récentes peut être en relation avec les multiples précautions d'utilisation concernant la durée du traitement et le respect des intervalles de réinjections (15,16,22,25–27). D'un autre côté, une étude récente suggérait une association entre surdosage en amikacine ($C_{\max} > 80$ mg/L) et mortalité chez des patients atteints de sepsis grave ou de choc septique (56,8% vs. 28,3%, $p = 0,004$) (28). Les auteurs ne peuvent cependant pas expliquer cette association possiblement fortuite, notamment en l'absence de relation avec l'insuffisance rénale ou les scores de gravité. Cependant, dans l'attente de nouvelles données à ce sujet, il semble conseillé de rester prudent avec les fortes posologies de ces molécules.

De part leur bactéricidie rapide, les aminosides restent des molécules essentielles à la prise en charge des infections sévères et/ou nosocomiales. Les aminosides sont prescrits en doses journalière unique et il est de plus en plus fréquent que la première injection ne soit pas renouvelée. L'optimisation PK/PD de cette unique injection s'avère de fait indispensable pour maximiser les chances de succès clinique, limiter le risque de toxicité et l'émergence de résistance bactérienne. Cependant leurs propriétés physicochimiques sont à l'origine d'une grande variabilité inter & intra-individuelle chez le patient de réanimation.

2. Particularités pharmacocinétiques / pharmacodynamiques du patient de réanimation

Les paramètres principaux qui affectent les concentrations plasmatiques des aminosides sont leur volume de distribution et leur clairance.

2.1. Facteurs influençant le volume de distribution (Vd)

Le volume de distribution reflète la répartition d'un médicament dans l'organisme. Il correspond au volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que celle obtenue dans le sang. Il dépend des volumes liquidiens de l'organisme, de la liaison aux protéines plasmatiques et des débits sanguins tissulaires (29). Il varie également en fonction de la nature physicochimique de la molécule : les molécules hydrophiles ont une distribution plasmatique et interstitielle du fait de leur faible passage intracellulaire et dans le tissu adipeux. De fait, leur Vd correspond essentiellement aux liquides extracellulaires de l'organisme.

Les situations susceptibles d'entraîner une augmentation du Vd chez le patient de réanimation sont nombreuses. Une des principales est le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) qui survient lors d'une agression tissulaire. Sa survenue peut être en lien avec un sepsis, un traumatisme grave, une intervention chirurgicale ou des brûlures. La libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires altère l'endothélium vasculaire. L'hyperperméabilité capillaire qui en résulte associée à un remplissage vasculaire massif favorise la fuite de liquide du secteur intravasculaire vers l'interstitium. Cette surcharge interstitielle crée ainsi un troisième secteur augmentant le volume dans lequel l'antibiotique va se distribuer.

Un autre facteur à l'origine d'une augmentation du Vd est l'hypoalbuminémie. Elle est à l'origine d'une diminution de la pression oncotique aggravant la fuite de liquide vers l'espace intersitiel (29–31).

Des modifications du volume de distribution ont été décrites chez les patients obèses. Il est recommandé d'utiliser le poids ajusté du patient pour le calcul de la posologie initiale (14,32). L'utilisation de la formule suivante permet de prendre en compte la pénétration partielle des aminosides dans le tissu adipeux qui est d'environ 40%. (11).

Poids ajusté = poids idéal (selon la formule de Lorrentz) + 0.43 x surcharge pondérale*

* *surcharge pondérale = poids total – poids idéal*

D'autres situations à risque d'augmentation du Vd ont été décrites telles que la ventilation mécanique, la mise en place de système d'épuration extra corporelle (épuration extra rénale, échanges plasmatiques, technique d'oxygénation par membrane extra-corporelle ECMO) (13,26,33) ou encore les épanchements pleuraux et intra abdominaux nécessitant l'utilisation de drains chirurgicaux (30).

2.2. Facteurs influençant la clairance

La clairance représente le volume sanguin totalement épuré de la molécule par unité de temps (29) et peut être calculée pour l'ensemble de l'organisme ou par organe.

Les niveaux de clairance rénale sont variables chez les patients de réanimation : celle-ci peut être augmentée, diminuée ou supplée.

L'hyperclairance rénale (ARC) est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 130 ml/min/1,73m² (34) et est associée au sexe masculin, au jeune âge, au polytraumatisme et à un score modifié SOFA ≤ 4 (35–38). L'hypothèse physiopathologique retenue semble associer une vasodilatation artériolaire glomérulaire et une augmentation du débit sanguin rénal secondaire à une inflammation systémique chez des patients possédant une réserve physiologique importante (35). Les données examinant la relation entre l'index cardiaque et l'ARC sont limitées mais une corrélation modeste a été mise en évidence chez les patients traumatisés et les patients septiques (35,39). L'adaptabilité accrue de ces patients hyperclairants face à une infection grave pourrait expliquer, en partie, pourquoi l'ARC est associée de façon très inconstante à une mauvaise évolution clinique malgré un taux important de sous dosage en antibiotiques (37,40,41).

A l'inverse, une insuffisance rénale peut survenir en cas de choc septique avec atteinte microcirculatoire, de dysfonction préexistante ou d'utilisation de médicaments néphrotoxiques (29,30,42). La diminution de la clairance rénale va augmenter la demi-vie des antibiotiques éliminés par cette voie et exposer les patients à un risque d'accumulation voire de toxicité. Dans cette situation, il est parfois nécessaire de réduire la posologie de certaines molécules.

La sévérité de la défaillance rénale va nécessiter le recours à une épuration extra-rénale (EER) dans 70% au cours du sepsis (29,43). L'EER va générer une clairance extra-corporelle des antibiotiques à l'origine d'une variabilité importante des concentrations plasmatiques d'antibiotiques (44). Les paramètres influençant la clairance des aminosides dans cette situation sont la technique d'épuration choisie (hémodialyse ou hémofiltration continue), ses réglages (pré ou post dilution, débit sanguin, type & durée de vie du filtre), la nature de l'antibiotique et la clairance rénale résiduelle éventuelle (29).

2.3. Conséquences : fréquence des concentrations sériques des aminosides en dehors des cibles thérapeutiques

Les propriétés hydrophiles des aminosides les exposent aux variations de volume de distribution et de clairance rénale. Ainsi, la revue de Marsot (45) a synthétisé les résultats de 10 études pharmacocinétiques de l'amikacine chez le patient de réanimation. Ils ont mis en évidence une variabilité interindividuelle importante de la clairance et du volume de distribution qui étaient respectivement de 44,4% (28,2–69,4%) et 31,3% (8,1–44,7%).

Le Vd central de l'amikacine est en effet beaucoup plus important chez le patient de réanimation puisque dans cette étude (45) il a été estimé à 18,6 L (10,7-41,5 L) alors qu'il a été décrit de 11,0 L chez le volontaire sain (46).

Du fait de son élimination quasi-exclusivement rénale, la clairance des aminosides est corrélée à la clairance de la créatinine (22,47–49). De fait, une clairance diminuée a été associée à une probabilité accrue de $C_{\max} > 80$ mg/L (50). Alors qu'à l'inverse l'hyperclairance rend difficile l'atteinte de $C_{\max}$ élevées (22,48,49). Chez les patients sous épuration, la clairance des aminosides varie selon les nombreux paramètres sus-cités comme en témoigne leur pourcentage d'élimination qui s'étend de 18 à 50% (48).

Cette augmentation significative du Vd et ces modifications de clairance peuvent aboutir à des concentrations sériques insuffisantes et potentiellement à un échec thérapeutique (8). Cette situation est fréquemment rencontrée en réanimation avec des concentrations sériques en aminosides insuffisantes chez environ 30% des patients, y compris les patients sous épuration, et ce malgré l'utilisation des posologies recommandées de 25 à 30 mg/kg (24,26,27,49,51–53).

Les paramètres PK/PD influençant la concentration des antibiotiques hydrophiles sont multiples. Les patients de réanimation chirurgicale présentent bien souvent un, voir plusieurs facteurs de variabilité du Vd et de la clairance des aminosides. Parmi eux, les patients porteurs d'une laparostomie avec thérapie par pression négative semblent particulièrement à risque.

3. Laparostomie et thérapie à pression négative : bénéfices attendus et conséquences potentielles

3.1. Principes thérapeutiques et indications retenues

La laparostomie avec thérapie par pression négative est un système de fermeture temporaire de l'abdomen utilisé afin de prévenir ou traiter le syndrome du compartiment abdominal. Selon Chabot et al. (54), les indications de laparostomie peuvent être divisées en trois catégories. La première est anatomique et concerne l'impossibilité à rapprocher les fascias. La deuxième est physiologique et est liée aux défaillances d'organes notamment circulatoires. Enfin la dernière est logistique en cas de nécessité de réintervention programmée. Les deux indications les plus courantes et pour lesquelles les recommandations sont univoques sont le syndrome du compartiment abdominal et la chirurgie de damage control chez les patients traumatisés (55,56). Les autres pathologies pouvant être concernées par cette technique sont la péritonite grave, la pancréatite aiguë grave ainsi que les urgences vasculaires telle que la rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) et l'ischémie mésentérique (55).

Les principaux intérêts de la laparostomie avec thérapie négative sont la réduction du risque d'hyperpression intra-abdominale, la limitation de la rétraction des berges musculo-aponévrotiques et le drainage des exsudats intra abdominaux. Elle a montré un bénéfice sur la survie et la fermeture cutanée précoce en comparaison avec d'autres techniques non aspiratives (57–59). Cependant elle doit être réservée aux cas les plus sévères car la mortalité intra-hospitalière qui lui est associée avoisine les 30% (60–63) avec une surmortalité mise en évidence en cas d'épuration extra rénale, d'âge avancé et de syndrome du compartiment abdominal (60,62).

3.2. Conséquences sur la gestion des fluides et le syndrome inflammatoire

Ces patients en post opératoire de chirurgie majeure et/ou victime de polytraumatisme présentent un SIRS majeur justifiant un remplissage vasculaire massif. L'équipe de Harvin a rapporté des apports de cristalloïdes entre 10 et 20L dans les 72 premières heures (64). Une autre équipe rapporte, en sus du remplissage per opératoire et de la transfusion sanguine, un remplissage de cristalloïdes de plus de 10L dans 18% des cas durant les premières 24h chez des patients en post-opératoires d'une chirurgie de damage control (65). Cette balance hydro-sodée fortement positive retarde la fermeture cutané (58) et favorise les complications septiques tel que les fistules ou abcès digestifs et le sepsis à point abdominal (65).

Plusieurs équipes se sont intéressées à l'effet de la thérapie négative sur le SIRS et le drainage de ce troisième secteur intra-abdominal. Parmi elles, l'équipe de Kubiak (66) s'est focalisée sur l'élimination du liquide péritonéal inflammatoire et ses conséquences sur le SIRS et les lésions d'organes. Ils ont pour cela réalisé un modèle animal de sepsis et de lésions d'ischémie/reperfusion intestinales et ont comparé deux groupes : l'un ayant un pansement abdominal avec thérapie négative et l'autre ayant un système identique non aspiratif. Ils ont ainsi mis en évidence que la pression négative permettait une diminution accrue de la pression intra-abdominale, un drainage efficace du liquide péritonéal et un remplissage vasculaire moindre. L'inflammation systémique et les lésions histologiques rénales, hépatiques et pulmonaires étaient atténuées dans le groupe avec thérapie négative. Les auteurs de ce travail avancent les explications suivantes concernant la diminution des lésions tissulaires : le premier point est l'élimination du liquide péritonéal riche en cytokines à l'origine de la réduction de l'inflammation systémique ; le second est la diminution de la pression intra-abdominale améliorant la pression de perfusion des organes. Une étude similaire réalisée sur l'homme n'a pas mis en évidence d'effet sur l'inflammation systémique (57) malgré une réduction de la mortalité dans le groupe thérapie négative.

3.3. Problématique et hypothèse de travail

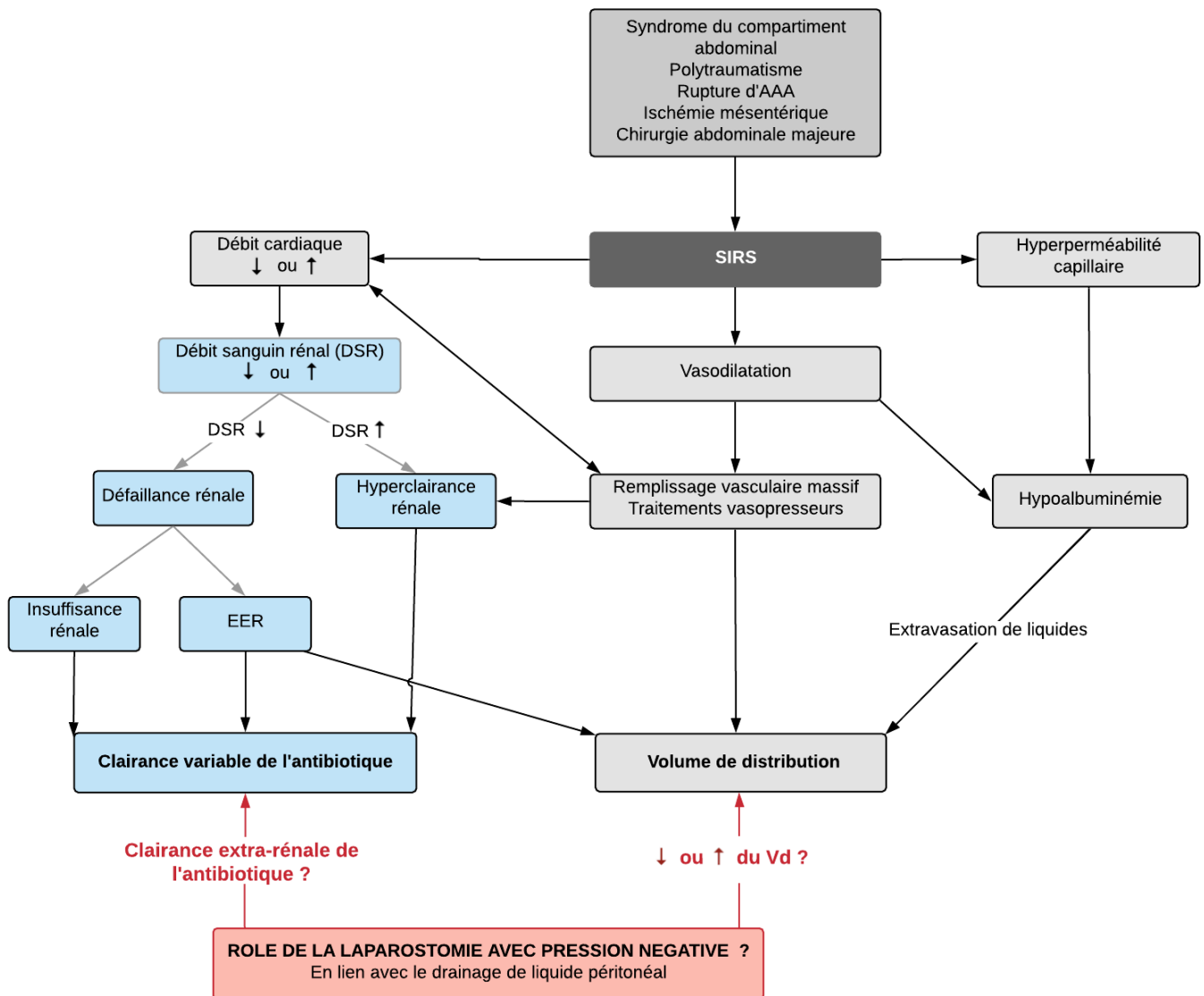
La PK/PD des antibiotiques hydrophiles est susceptible d'être modifiée de façon majeure chez les patients en laparostomie avec thérapie négative (**Figure 1**).

D'une part, le drainage des exsudats péritonéaux par le dispositif aspiratif en lui-même peut être responsable d'une clairance extra-rénale de l'antibiotique et d'une modification de son volume de distribution.

D'autre part, les caractéristiques de cette population l'exposent à de nombreuses modifications PK/PD des antibiotiques hydrophiles. Premièrement, le SIRS et la balance hydrosodée positive sont associés à un volume de distribution augmenté et ainsi à un risque majoré de sous-dosage en antibiotique. Ce risque a été mis en évidence pour les aminosides et ce malgré l'utilisation des posologies recommandées (33,51). Deuxièmement, il est attendu un spectre de clairance rénale extrêmement variable dans cette population hétérogène. En effet, elle associe à la fois de jeunes patients polytraumatisés à haut risque d'ARC et des patients âgés, comorbides, parfois en post-opératoire de chirurgie aortique à haut risque de défaillance rénale voir d'EER.

A ce jour, il n'existe aucune étude s'étant intéressée à la PK/PD des antibiotiques chez ces patients et de l'influence de la thérapie négative sur celle-ci.

Figure 1 : Physiopathologie des modifications de distribution et d'élimination des antibiotiques hydrophiles chez les patients de réanimation et problématique de la laparostomie.



Objectifs du travail

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque de sous dosage ($C_{\max} < 60 \text{ mg/L}$) en amikacine pour une couverture empirique de la CMI chez les patients en laparostomie avec thérapie négative. Seule la première concentration plasmatique était prise en compte.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer l'incidence et les facteurs de risque de surdosage ($C_{\max} > 80 \text{ mg/L}$),
- Caractériser la pharmacocinétique de l'amikacine dans cette population,
- Evaluer différents schémas thérapeutiques empiriques en fonction de diverses clairances rénales.

Cette approche semblait nécessaire au vu de l'influence de la clairance rénale sur la clairance de l'amikacine.

Ainsi quatre catégories de patients ont été distinguées et étudiées séparément : les patients sous EER, les patients insuffisants rénaux non épurés, les patients normocclairants et les patients hyperclairants.

Are standard dosing regimens of Amikacin suitable in Critically Ill Patients with Open Abdomen and Negative Pressure

Wound Therapy? A population pharmacokinetic study.

Authors: Cédric Carrié, M.D.¹, Faustine DELZOR, Pharm.D.^{2,3}, Stéphanie ROURE¹, Vincent Dubuisson, M.D.⁴, Laurent Petit, M.D.¹, Mathieu Molimard, M.D Ph.D.^{5,6}, Dominique Breilh, Pharm.D Ph.D.^{2,3}, Matthieu Biais, M.D Ph.D.^{1,6}

ADDRESS AND AFFILIATION

1. Anesthesiology and Critical Care Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, [France](#)
2. Pharmacokinetics and PK/PD Group INSERM 1034, Univ. Bordeaux, 33000 Bordeaux, [France](#)
3. Pharmacy and Clinical Pharmacy Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, [France](#)
4. Department of Vascular and General Surgery, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, [France](#)
5. Pharmacology and Toxicology Department , CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, [France](#)
6. 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.

Keywords: Open Abdomen; Negative Pressure Therapy; Amikacin; Pharmacokinetics; Monte Carlo simulation

Word count:

- Abstract: 300 words
- Article: 2456 words

EMAIL ADRESSES :

1. cedric.carrie@chu-bordeaux.fr
2. faustine.delzor@chu-bordeaux.fr
3. stephanie.roure@chu-bordeaux.fr
4. vincent.dubuisson@chu-bordeaux.fr
5. laurent.petit@chu-bordeaux.fr
6. mathieu.molimard@chu-bordeaux.fr
7. dominique.breilh@chu-bordeaux.fr
8. matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

ABSTRACT

Objective: To characterize the pharmacokinetics (PK) of amikacin and to assess the appropriateness of recommended regimens in patients treated with open abdomen (OA) and negative pressure therapy (NPT).

Design: Retrospective review of consecutive septic patients who underwent therapeutic drug monitoring (TDM) of amikacin while treated by OA/NPT over a 5-year period.

Setting: Surgical and Trauma Intensive Care Unit of a University Hospital.

Patients: Seventy critically ill patients (contributing for 179 concentration values) treated by OA/NPT.

Intervention: Multivariable logistic regression was used to determine the risk of amikacin empirical underdosing ($C_{\max} < 60$ mg/L) and overdosing ($C_{\max} > 80$ mg/L), adjusting for amikacin doses, age, sex, total (TBW) and adjusted body weight (ABW), SOFA score and renal function. A population PK modelling was performed with external validation in patients who underwent or not continuous renal replacement therapy (CRRT). Monte Carlo simulations were employed to determine the fractional target attainment (FTA) for the PK/PD targets ($C_{\max}/\text{MIC}$ ratio > 8).

Measurements and Main Results: The rate of empirical underdosing was 21%, only depending on the ABW-pondered amikacin dose ($p = 0.001$). The rate of overdosing was 51%, associated with higher doses ($p = 0.001$), higher TBW ($p = 0.05$) and lower CL_{CR} values ($p = 0.018$). The reported central volume of distribution (Vd) in non-CRRT and CRRT patients was 23.5 and 25.6 L respectively. In Monte Carlo simulations, ABW-adjusted doses between 25 and 35 mg/kg were needed to reach an FTA $> 85\%$ for various renal functions.

Conclusions: Despite an increased Vd and a wide inter-individual variability, desirable PK/PD targets may be achieved using an ABW-pondered loading dose of 25 - 30 mg/kg. When targeting less susceptible pathogens, higher dosing regimens are probably needed in ARC patients. Further studies are needed to assess the effect of OA/NPT in PK parameters of antimicrobial agents.

INTRODUCTION

For several years, open abdomen (OA) has become one of the leading strategies to treat or prevent intra-abdominal hypertension in critically ill surgical patients after a wide range of complex abdominal injuries and conditions [1]. In this context, temporary abdominal closure using Negative Pressure Therapy (NPT) is used to prevent contamination of the abdominal cavity, allow adequate fluid control and facilitate early abdominal closure [2]. Mortality in the open abdomen is greatly influenced by the underlying medical conditions, reaching 22-40% in the septic population [2]. On the other hand, little is known about the impact of OA/NPT on antibiotics pharmacokinetics (PK) and the optimal dosing regimens in this population remain unclear.

According to current practice, aminoglycosides are widely used as part of empirical combined antibiotic therapy to treat severe abdominal infections in the critically ill patients. Aminoglycosides exhibit concentration-dependent bacterial killing, such as the optimal dosing regimen should achieve a maximal concentration ($C_{\max}$) above 8 to 10 times the minimum inhibitory concentration (MIC) of the targeted organism(s) and should have the least toxicity possible, depending on the trough (minimum) concentrations ($C_{\min}$) [3]. On the other hand, optimizing aminoglycosides prescriptions still represents a complex challenge given the wide and unpredictable variability of antibiotic concentrations in critically ill patients [4, 5].

As amikacin is a small hydrophilic molecule with a very low level of protein binding, we hypothesized that OA/NPT should lead to significant changes in volume of distribution (V_d) and/or drug clearance (CL) [5]. These conditions should justify higher than licensed dosing regimens, especially when targeting less susceptible pathogens or infections with limited penetration of antimicrobial agents [6].

The main objective of this study was to evaluate the incidence and risk factors of target non-attainment for empirical MIC coverage in patients with open abdomen and NPT. The secondary objective was to characterize the pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients with OA/NPT and assess the appropriateness of recommended regimens for empirical MIC coverage.

METHODS

1. Study design, protocol and population

Over a 5-year period (2015 to 2019), data for adult patients hospitalized in a 25-bed Surgical and Trauma Intensive Care Unit who received amikacin and who underwent therapeutic drug monitoring (TDM) while treated by OA/NPT were retrospectively collected. Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board (N°IRB: CE-GP-2019-18). The patients and/or next of kin were informed about the inclusion of their anonymized data in the database, and none declined participation.

Amikacin was given over a 30-min infusion intravenously as part of the combined antibiotic therapy in patients with suspected or documented infection. The subsequent injections (dosing regimen and frequencies) were administered according to the TDM performed as part of routine medical care by the local Department of Laboratory Medicine. Serum concentrations were measured 1 h (peak concentration - C_{max}) and 24 h after the start of infusion (trough concentrations - C_{min}). If TDM results were above the supposed toxic cut-off, the injection was delayed until a trough concentrations < 2.5 mg/L [6]. Amikacin concentrations were determined using a immunoturbidimetry assay (Multigent® Amikacin, Abbott Diagnostics, IL, USA) on an Architect® c8000® system. The limit of quantification of the technique was 1.4 mg/L. Maximum inter-day variability was between 4 and 7% for concentrations from 5 to 10 mg/L.

Amikacin doses, serum concentrations and time between injection and TDM were extracted from the computed medical record. Demographic and biological data were recorded the day of the infusion. The collected covariates included: gender, age, total body weight (TBW), body mass index (BMI), SAPS 2, reason for OA/NPT, type of infection, use of vasopressors or continuous renal replacement therapy (CRRT), serum creatinine, modified SOFA score (without neurologic and renal components), 24-h fluid balance, negative pressure therapy and amount of fluids collected daily by the NPT. Amikacin doses were subsequently pondered according to the adapted body weight (ABW), determined as follows: i) for $BMI \leq 30$ kg/m², $ABW = TBW$; ii) for $BMI > 30$ kg/m², $ABW = \text{ideal body weight (IBW)} + 0.43 (TBW - IBW)$, with IBW calculated according to the Lorenz formula [7].

Creatinine clearance (CL_{Cr}) was estimated according to the Cockcroft and Gault equation. Renal failure was defined by a $CL_{Cr} < 60$ ml/min/1.73m². Augmented renal clearance was defined by a $CL_{Cr} \geq 130$ ml/min/1.73m² [8]. As CL_{Cr} was not available in patients under CRRT, two predefined subgroups were assessed independently: patients who received continuous renal replacement therapy (CRRT) and those who did not (non-CRRT).

2. Therapeutic drug monitoring targets

The main outcome investigated in this study was the rate of amikacin empirical underdosing, defined by a $C_{max} < 60$ mg/L [6]. This represents the recommended threshold to cover the less susceptible pathogens as per the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (<http://www.eucast.org>). We aimed to assess the adequacy of dosing in terms of the 'worst-case scenario', as type of pathogen and MIC data are often not initially available to the clinician prescribing an empirical (i.e. probabilistic) antimicrobial regimen. The secondary outcome investigated in this study was the rate of overdosing, defined by a $C_{max} > 80$ mg/L [9].

Multivariable logistic regression was used to determine the covariate-adjusted odds of amikacin empirical underdosing and overdosing. For this purpose, only the first drug concentration after initiation of the antibiotic treatment was included to reflect empirical dose selection. In order to avoid overfitting, the covariates were selected on an a priori basis: age, sex, TBW, ABW-pondered amikacin doses, modified SOFA score, CL_{Cr} , CRRT and amount of fluids collected daily by the NPT. Particular attention was paid to interactions and multicollinearity [10]. Statistical analyses were performed using XLSTAT 2015 for Windows (Addinsoft Paris, France).

3. Population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation

Concentration-time data were analyzed using nonlinear mixed-effects modelling software program Monolix (<http://wfn.software.monolix.org>) [11]. Amikacin concentrations were fitted to one and two compartment models using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm. Statistical comparison of nested models was undertaken using log-likelihood ratios. Between-subjects variability was evaluated using an exponential variability model. Additive, proportional and combined error models were tested. The effect of six covariates (age, sex, modified SOFA score, ABW, CL_{Cr} and amount of fluids collected daily by the NPT) on amikacin pharmacokinetics was tested with a two-consecutive step approach.

If inclusion of the covariate resulted in a statistically significant improvement in the log-likelihood values ($p < 0.05$) and/or improved the goodness-of-fit plots, then it was included [11, 12]. Goodness of fit was assessed by linear regression with an observed-predicted plot (individual and population), coefficients of determination (individual and population weighted residuals [WR], normalized prediction distribution error [NPDE] as a function of time and population prediction) and log-likelihood values. Using the final covariate model, a visual predictive check (VPC) was performed using the bootstrapping method by simulating 1,000 subjects to assess the predictive performance of the model [11, 12].

Finally, Monte Carlo simulations ($n = 10000$) were employed to determine the fractional target attainment (FTA) for the PK/PD targets ($C_{\max}/\text{MIC}$ ratio > 8) for various MIC (0.5 to 8.0 mg/L) and various renal function (need for RRT, renal failure, normal renal function and ARC). A priori, a dosing regimen was considered successful if the fractional target attainment was $> 85\%$ [13].

RESULTS

1. Clinical and pharmacological data

During the study period, 70 patients received at least one dose of amikacin while treated by open abdomen with NPT. The median number of injections per patient was 1 [1 – 2]. Those patients contributed for 179 amikacin concentration values included in the two population PK analysis datasets: 121 values in non-CRRT patients (71 peak concentrations and 50 trough concentrations) and 58 values in CRRT patients (26 peak concentrations and 32 trough concentrations). The main characteristics of the population are resumed **Table 1**.

The rate of empirical amikacin underdosing was 21% (15/70). In multivariate analysis, an ABW-pondered amikacin dose ($p = 0.001$). An ABW-pondered dose < 30 mg/kg was associated with empirical underdosing with an OR = 8.0 ([1.34 – 47.62], $p = 0.028$). On the other hand, the rate of overdosing was 51% (36/70) (**Supplementary data**). In multivariate analysis, empirical overdosing was associated with higher ABW-pondered doses ($p = 0.001$), higher TBW ($p = 0.05$) and lower CL_{CR} values ($p = 0.018$). Of note, obese patients received higher ABW-pondered dosing regimens when compared to non-obese patients (31 ± 5 mg/kg ABW vs. 27 ± 4 mg/kg ABW, $p = 0.001$).

Trough concentrations measured 24-hr after the first injections were only available in 48 patients. In these patients, a second injection was allowed (trough concentrations < 2.5 mg/L) in only 13/48 patients (27%). Patients experiencing an empirical overdosing were at higher risk of enhanced trough concentrations with an OR = 5 (95%CI: 1.3 – 19.9). Lower CL_{CR} values ($p = 0.04$) and the use of CRRT ($p = 0.046$) were both associated with trough concentrations > 2.5 mg/L.

2. Population pharmacokinetic analysis and Monte Carlo simulation

Results of graphical exploration of covariates (age, sex, modified SOFA score, ABW, CL_{Cr} and amount of fluids collected daily by the NPT) versus individual model parameter estimates using the base structural model are displayed in **Supplementary Data**.

In non-CRRT patients, amikacin PK concentrations were best described by a two-compartment model with linear elimination and proportional residual error, with CL_{CR} and ABW as significant covariates for V_d and CL_{CR} for CL. In CRRT patients, the only parameter that improved the model for amikacin V_d was ABW. A proportional error model best described residual variability. The final amikacin population PK parameter estimates and their associated precision are provided in **Table 2.**

The diagnostic plots to confirm the goodness of fit of the model were considered acceptable and are shown in **Figure 1.** The final covariate model was then used for dosing simulations. Population weighted residual, individual weighted residual and normalized prediction distribution errors as a function of time and population prediction are displayed in **Supplementary Data.**

Using the simulated concentration–time profiles at steady state, the FTA calculated for the four categories of patients (CRRT, renal failure, normal renal function and augmented renal clearance) and four dosage regimens (20, 25, 30 and 35 mg/kg ABW) are shown in **Figure 2.** In non-CRRT patients, the percentage of patients with a trough concentration above the supposed cut-off ($C_{min} \geq 2.5\text{mg/mL}$) calculated for the same groups of patients and dosing regimens is summarized in **Table 3.**

DISCUSSION

In critically ill septic patients treated by aminoglycosides, early achievement of an optimal C_{max}/MIC ratio may have an impact on clinical and microbiological responses [14]. On the other hand, optimizing empirical amikacin therapy still represents a complex challenge given the narrow therapeutic margin and the large variability of antibiotic concentrations [15].

To our knowledge, this is the first population PK study aiming to optimize amikacin dosing regimen in critically ill patients with OA/NPT. This specific population was characterized by a wide interindividual variability of pharmacokinetics parameters, with only 27% of patients within the recommended therapeutic range (60 – 80 mg/L). The reported central volume of distribution in non-CRRT and CRRT patients was 23.5 and 25.6 L respectively. Our results are in accordance with previous published studies which reported higher Vd and increased drug CL in critically ill patients, either in CRRT and non-CRRT patients [16 – 28]. Even if the association between OA/NPT and significant changes in PK parameters is not straightforward, our study suggested higher amikacin Vd than most of the previously reported values in critically ill patients (**Table 4**). Further studies are needed to assess the effect of NPT in volume of distribution and/or drug clearance of hydrophilic antimicrobial agents.

In this context, desirable PK/PD targets may be achieved in most patients using an ABW-pondered loading dose of 25 - 30 mg/kg. Our results are in accordance with previous studies who suggested that a loading dose of 25 mg/kg was inadequate to reach adequate peak concentrations ($C_{max} > 60$ mg/L) in critically ill patients [5, 26]. However, higher than licensed dosing regimens (30 – 35 mg/kg) should be necessary in patients with $Cr_{CL} \geq 130$ ml/min, especially when targeting less susceptible pathogens. Our results thus corroborate those of previous studies suggesting a strong association between ARC, lower amikacin peak values and higher amikacin CL compared with patients presenting an $eGFR \leq 90$ ml/min.1.73 m² [23]. This association may be surprising for concentration-dependent antimicrobial agents, where the C_{max} should mainly be influenced by the Vd. Whether the decreased peak concentration in ARC patients is induced by an enhanced drug CL or an increased Vd warrants further investigations.

On the other hand, the reported rate of overdosing was frequent, reported in 53% of patients. This is of major importance as overdosing has been potentially associated with increased mortality [9]. In obese patients, amikacin doses must be pondered to the adjusted body weight to avoid overdosing. Our results confirmed that those modalities of prescription are poorly known by the prescribing physicians, with higher ABW-pondered doses received in obese patients

[29, 30]. Empirical dosing regimens should also be lowered in patients with lower CL_{CR} values or when more susceptible pathogens are suspected. Finally, we agree with Roger et al. who previously argued that lower amikacin concentrations may be enough to treat most of documented infections. In their study, all isolated strains had an amikacin MIC < 4 mg/L, meaning that a C_{max} between 32 and 64 mg/L would be sufficient to meet adequate PK/PD parameters [4].

Our study was impaired by several limitations. First, the predictive performance of our retrospective model was limited by a high variability of therapeutic drug monitoring between patients and over time. Second, our main objective was to determine the likelihood of target attainment using theoretical thresholds rather than clinical MIC data. The empirical PK/PD target was thus defined in terms of the “worst-case scenario”, taking into account all microorganisms presumed susceptible to the drug. Third, CL_{CR} was estimated according to the Cockcroft and Gault equation. Also scarce data may suggest a better predictive value of Cockcroft-Gault compared to MDRD or CKD-EPI for identifying patients with ARC [31], a 24-hr urinary creatinine clearance should be performed to accurately guide drug dosing (67,68)32]. Finally, serum albumin was not integrated to the model because of a lot of missing data. On the other hand, previous population PK models found no association between serum albumin and amikacin concentrations, probably related to the poor protein binding of the aminoglycosides [12].

CONCLUSION

In critically ill patients with open abdomen and NPT, the reported rate of patients within the therapeutic range (60 – 80 mg/L) was scarce, although desirable PK/PD targets may be achieved in most patients using an ABW-pondered loading dose of 25 - 30 mg/kg. When targeting less susceptible pathogens, higher dosing regimens are probably needed in ARC patients. Further studies are needed to assess the effect of open abdomen and NPT in PK parameters of antimicrobial agents.

REFERENCES

1. De Waele JJ, Kaplan M, Sugrue M, et al. How to deal with an open abdomen? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):372-378
2. Bruhin A, Ferreira F, Chariker M, et al. Systematic review and evidence based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in the open abdomen. *Int J Surg.* 2014;12(10):1105-1114
3. Ruiz J, Ramirez P, Company MJ, et al. Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:90-95.
4. Roger C, Nucci B, Molinari N, et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(1):21-27
5. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):998-1005.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect.* 2012;42(7):301-308.
7. Roger C, Nucci B, Louart B, et al. Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(1):208-212.
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(1):35-41.
9. Allou N, Bouteau A, Allyn J, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care.* 2016; 6(1):106.
10. 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 – 421
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? *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(3).
12. Roger C, Wallis SC, Muller L, et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(8):4901-4909.

13. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(5):1495-1502.
14. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care.* 2013; 17(4):R165.
15. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, et al. Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize *a priori* PK/PD target attainments in individual patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. doi: 10.1128/AAC.00993-19 [*Epub ahead of print*]
16. Bressolle F, Gouby A, Martinez JM, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(7):1682-9.
17. Debord J, Pessis C, Voultoury JC, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in intensive care unit patients studied by NPEM algorithm. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995; 9(1):57-61.
18. Joubert P, Bressolle F, Gouby A, et al. A population approach to the forecasting of amikacin plasma and urinary levels using a prescribed dosage regimen. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999; 24(1):39-46.
19. Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit.* 2010; 32(6):749-56.
20. Burdet C, Pajot O, Couffignal C, et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jan;71(1):75-83
21. Romano S, De Catta M, Calvo V. Influence of clinical diagnosis in the population pharmacokinetics of amikacin in intensive care unit patients. *Clin Drug Investig.* 1998; 15(5):435-44.
22. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010; 14(2):R53.
23. De Winter S, Wauters J, Meersseman W, et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(4):562-570.
24. Lugo G, Castañeda-Hernández G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1997; 25(5):806-11.
25. Zazo H, Martín-Suárez A, Lanao JM. Evaluating amikacin dosage regimens in intensive care unit patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(2):155-60.

26. Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(6):531-5.
27. Lam SW, Bauer SR. Amikacin pharmacokinetics during continuous veno-venous hemodialysis. *Infect Dis Ther*. 2013; 2(2):217-26.
28. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, et al. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56(2):127-138.
29. Velissaris D, Karamouzou V, Marangos M, et al. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. *J Clin Med Res*. 2014; 6(4):227-33.
30. Meng L, Mui E, Holubar MK, et al. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(11):1415-1431
31. Carrie C, Rubin S, Sioniac P, et al. 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.
32. 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.

Table 1. Characteristics of the population

Variable	Overall population N = 70	Empirical underdosing N = 15	Control group N = 55	p
Demographical data				
- Age, yr	65 [51 – 73]	56 [50 – 68]	56 [51 – 74]	0.160
- Male sex	53 (76)	8 (53)	45 (82)	0.023
SAPS 2	46 [37 – 61]	38 [29 – 55]	48 [37 – 65]	0.097
Anthropometric data at day 1				
- Total Body Weight (kg)	80 [65 – 94]	67 [60 – 82]	84 [70 – 96]	0.017
- BMI, kg/m ²	27 [25 – 32]	26 [22 – 30]	28 [25 – 33]	0.037
- BMI > 30 kg/m ²	30 (43)	5 (33)	25 (45)	0.400
- Adjusted Body Weight (kg)	76 [65 – 81]	65 [60 – 72]	76 [69 – 82]	0.012
Clinical data at day 1				
- Use of vasopressors at day 1	53 (76)	10 (67)	43 (78)	0.357
- Modified SOFA score at day 1	5 [4 – 6]	4 [2 – 6]	5 [4 – 6]	0.213
- 24-h fluid balance at day 1 (ml/day)	1321 [244 – 2181]	785 [203 – 1411]	1513 [268 – 2391]	0.213
- Amount of fluids by the NPT (ml/day)	700 [350 – 1100]	800 [575 – 1175]	675 [300 – 1038]	0.512
Renal function at day 1				
- Use of CRRT	21 (30)	4 (27)	17 (31)	0.751
- Renal failure	19 (27)	2 (13)	17 (31)	0.175
- Normal renal function	16 (23)	4 (27)	12 (22)	0.692
- Augmented renal clearance	14 (20)	5 (33)	9 (16)	0.145
Median dose of Amikacine (mg/kg TBW)	26 [24 – 29]	24 [22 – 24]	27 [25 – 29]	0.001
<i>Dose < 30 mg/kg TBW</i>	59 (84)	14 (93)	45 (82)	0.277
Median dose of Amikacine (mg/kg ABW)	29 [26 – 33]	24 [22 – 29]	29 [27 – 34]	< 0.001
<i>Dose < 30 mg/kg ABW</i>	42 (60)	13 (87)	29 (53)	0.017
Amikacine Peak concentrations (mg/L)	81 [62 – 95]	50 [46 – 55]	85 [75 – 98]	< 0.001
Amikacine trough concentrations (mg/L) (†)	7 [2 – 12]	3 [2 – 8]	8 [3 – 13]	0.127
Presumed/confirmed site of infection (*)				
- Intraabdominal infection	53 (76)	11 (73)	42 (76)	0.808
- Respiratory infection	16 (23)	4 (27)	12 (22)	0.692
- Prosthetic vascular graft infection	12 (17)	4 (27)	8 (15)	0.270
Bacteremia	14 (20)	5 (33)	9 (16)	0.145
Patient outcome				
- Duration under mechanical ventilation	8 [4 – 15]	6 [4 – 19]	8 [4 – 14]	0.824
- ICU length of stay	18 [11 – 32]	23 [12 – 37]	18 [11 – 28]	0.355
- Death during primary hospitalization	13 (19)	0 (0)	13 (24)	0.037

Results expressed as effective (percentage) or median [25 – 75% interquartile]. ABW = Adjusted Body Weight; BMI = Body Mass Index; CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy; ICU = Intensive Care Unit; NF-GNB = Non-Fermenting Gram Negative Pathogen; NPT = Negative Pressure Therapy; SAPS = Simplified Acute Physiology score; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment; TBW = Total Body Weight. (*) A same patient could be treated for several infections and pathogens. (†) N = 48 patients who underwent a trough concentration measurement 24h after the first injection.

Table 2. Population pharmacokinetic parameters of amikacine in OA/NPT patients

Parameters	Non-CRRT patients ($n_1 = 49$)			CRRT patients ($n_2 = 21$)		
	Value	SE	RSE (%)	Value	SE	RSE (%)
Fixed effects						
- CL (L/h)	3.13	0.20	6.28	2.26	0.216	9.58
- V_c (L)	23.5	0.48	2.04	25.6	1.22	4.78
- V_p (L)	12.3	3.32	26.9	14.6	3.89	26.6
- Q (L/h)	0.97	0.29	30	0.963	0.603	62.6
- $\beta_{CL_{CR}/CL}$	0.67	0.09	12.9			
- β_{ABW/V_c}	0.42	0.12	29.9	0.723	0.428	59.2
- β_{CL_{CR}/V_c}	0.24	0.03	11.6			
Between-subject variability						
- ω_{CL} (L/h)	0.302	0.302	14.4	0.21	0.065	31.3
- ω_{V_c} (L)	0.048	0.048	40.1	0.078	0.049	63.1
- ω_{V_p} (L)	0.508	0.508	48.3	0.456	0.377	82.8
- ω_Q (L/h)	0.689	0.689	49.5	0.394	0.252	64
Residual variability	0.142	0.0146	10.3	0.232	0.0301	13

ABW = adjusted body weight (kg) ; CL = amikacine clearance; CL_{CR} = creatinine clearance; V_c = central volume of distribution ; V_p = peripheral volume of distribution; Q = intercompartmental clearance ; RSE = relative standard error ; SE = standard error ; $\beta_{CL_{CR}/CL}$ = impact of creatinine clearance on amikacine clearance; β_{CL_{CR}/V_c} = impact of creatinine clearance on central volume of distribution; β_{ABW/V_c} = impact of adjusted weight on central volume of distribution; ω = interindividual variability

Table 3. Percentages of patients with a trough concentration above the supposed cut-off ($C_{\min} \geq 2.5\text{mg/L}$ at H_{24}) calculated for four dosing regimen in patients with renal failure, normal renal function or augmented renal clearance.

	Amikacin dosing regimen (mg/kg ABW)				
		20	25	30	35
CL_{CR} (ml/min/1.73m²)	< 60 ml/min	97	98	99	99
	60 – 130 ml/min	65	74	81	85
	> 130 ml/min	14	22	29	37

Table 4. Documented pharmacokinetic parameters of amikacin in critically ill adult patients

Study	Population ± CRRT	Median dose (mg or mg/kg)	C _{max} (mg/L)	V _d (L and/or L/kg)	V _c (L and/or L/kg)	V _p (L and/or L/kg)	CL (L/h or ml/min/kg)
Boidin et al. [15]	166 non-CRRT patients	23.4 [20.0-27.0] mg/kg (TBW)	23.4 [20.0-27.0]		23.0 (44.8%)		2.6 L/h (53.4%)
Bressolle et al. [16]	16 Non – CRRT patients				10.7 L (8%)		2.42 L/h (39.7%)
Debord et al. [17]	40 Non – CRRT patients	12.7 ± 6.3 mg/kg (TBW)		0.36 ± 0.10 L/kg			4.5 ± 3.1 L/h
Joubert et al. [18]	14 non-CRRT patients	600 – 1350 mg	54.9 ± 16.9	55.2 L (64%)	17.1 L (22%)	55.2 L (64%)	
Delattre et al. [19]	88 non-CRRT patients				19.2 L (5.3%)	9.38 L (7.15%)	0.77 L/h (28.4%)
Burdet et al. [20]	66 non-CRRT patients	20 [11 – 28] mg/kg (TBW)	45 [22 – 87]	32.5 L (26.6%)	15.9 L (22%)	21.4 L (47%)	4.3 L/h (31 %)
Romano et al. [21]	120 non-CRRT patients	15.6 ± 6.2 mg/kg (TBW)		0.41 [0.29-0.51] L/kg	0.23 [0.18 – 0.28] L/kg	0.18 [0.11-0.23] L/kg	3.49 L/h (58.7%)
Taccione et al. [22]	74 non-CRRT patients	1750 [1125 – 3000] mg	72.7 [61.7-90.2]	0.23 [0.18 – 0.28] L/kg			1.98 [1.28-3.54] ml/min/kg
De Winter et al. [23]	44 non-CRRT patients	25 mg/kg		32.0 L (35%)			2.26 [1.41 – 3.01] ml/min/kg
Lugo et al. [24]	30 non-CRRT patients	7.5 mg/kg (IBW)					3.61 L/h (34%)
Zazo et al. [25]	ICU patients with sepsis*			32.07 [19.8 – 52.7] L			5.24 [2.79 – 10.06] L/h
Roger et al. [12]	16 CRRT patients (CVWH or CVVHD)	15 – 30 mg/kg (ABW)	52.9 [29.8 – 68.4] 60.6 [44.5 – 86.7]		25.2 ± 17.3		4.45 ± 2.35 (CVVHD) 4.69 ± 2.42 (CVWH)
Taccione et al. [26]	13 CRRT patients (CVVHD)	1625 [1500 – 1750] mg	70 [48 – 74]	0.50 [0.22 – 4.05] L/kg			1.26 [0.1 – 3.30] ml/min/kg
Lam et al. [27]	15 CRRT patients (CVWH)	14.1 [11.7 – 17.3] mg/kg (ABW)	28.5 [20.9 – 39.0]	0.39 [0.28 – 0.57]			2.2 [1.4 – 2.7]

Results expressed as median [25 – 75% interquartile], mean ± standard deviation or mean (coefficient of variation). ABW = adjusted body weight ; TBW = total body weight ; IBW = ideal body weight (kg) ; CL = amikacin clearance; V_d = amikacin volume of distribution ; V_c = central volume of distribution ; V_p = peripheral volume of distribution; CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy. (*): unknown number of patients.

Figure 1. Goodness-of-fit plots of final pharmacokinetic model in non – CRRT patients (*up*) and CRRT patients (*down*).
Observed versus population predicted concentrations (*right*) and individual predicted concentrations (*left*).

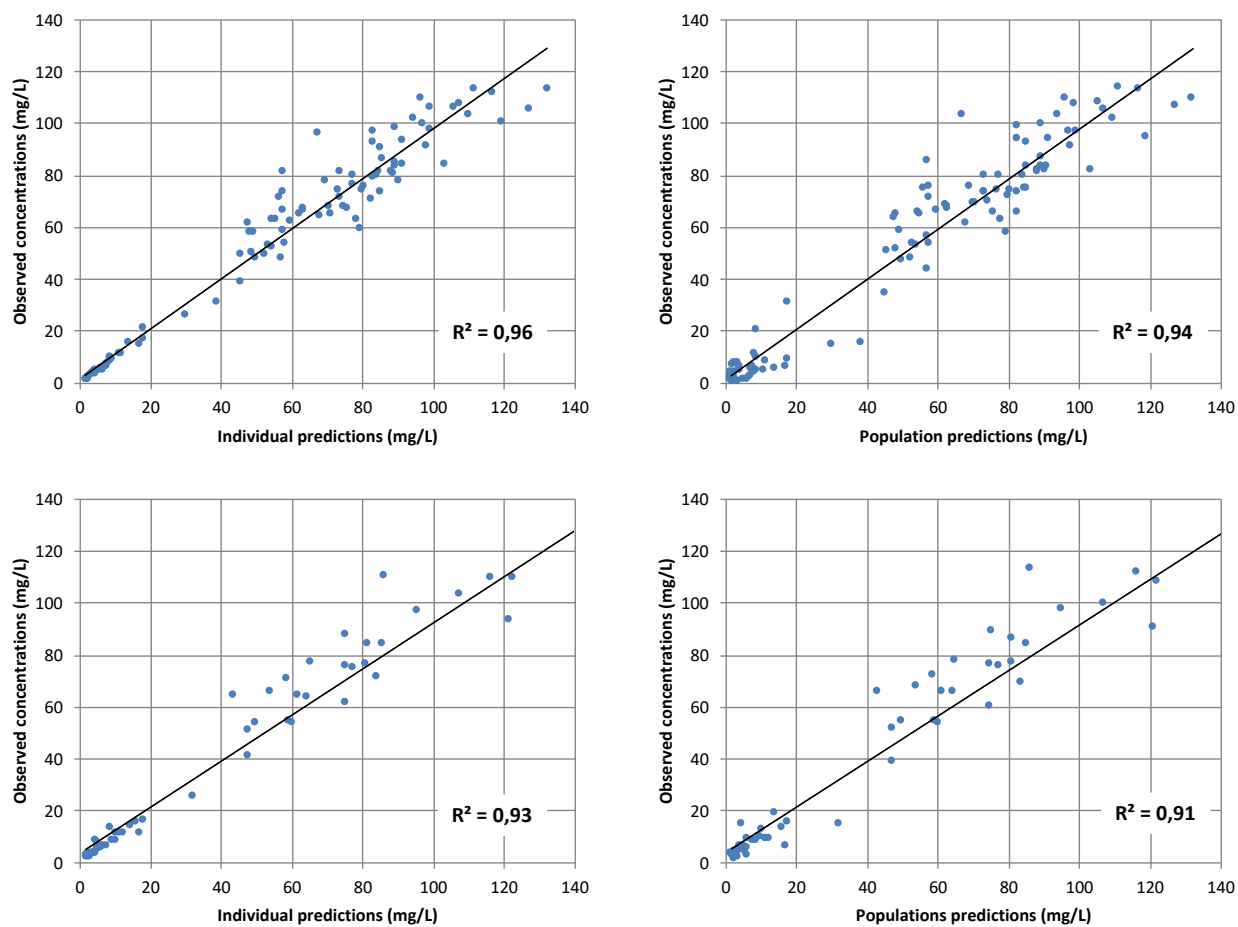
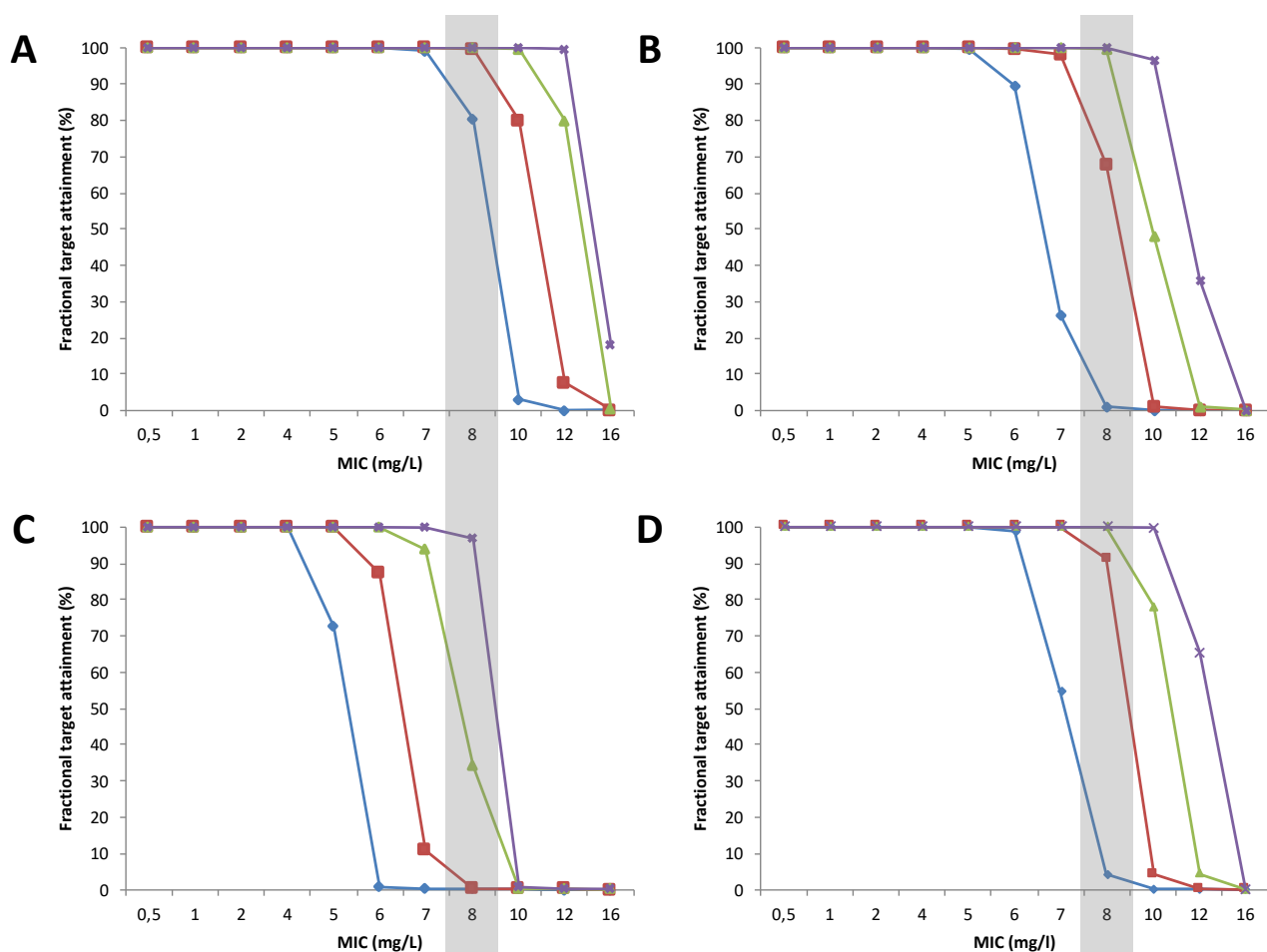


Figure 2. Fractional target attainment for amikacin ($C_{max}/MIC > 8$) in patients with clearance creatinine < 60 ml/min (A); between 60 and 130 ml/min (B); > 130 ml/min (C) and under CRRT (D). Squares: 20 mg/kg ABW; triangles: 25 mg/kg ABW; crosses: 30 mg/kg ABW and circles: 35 mg/kg ABW. Grey zone : PK/PD target for empirical coverage.



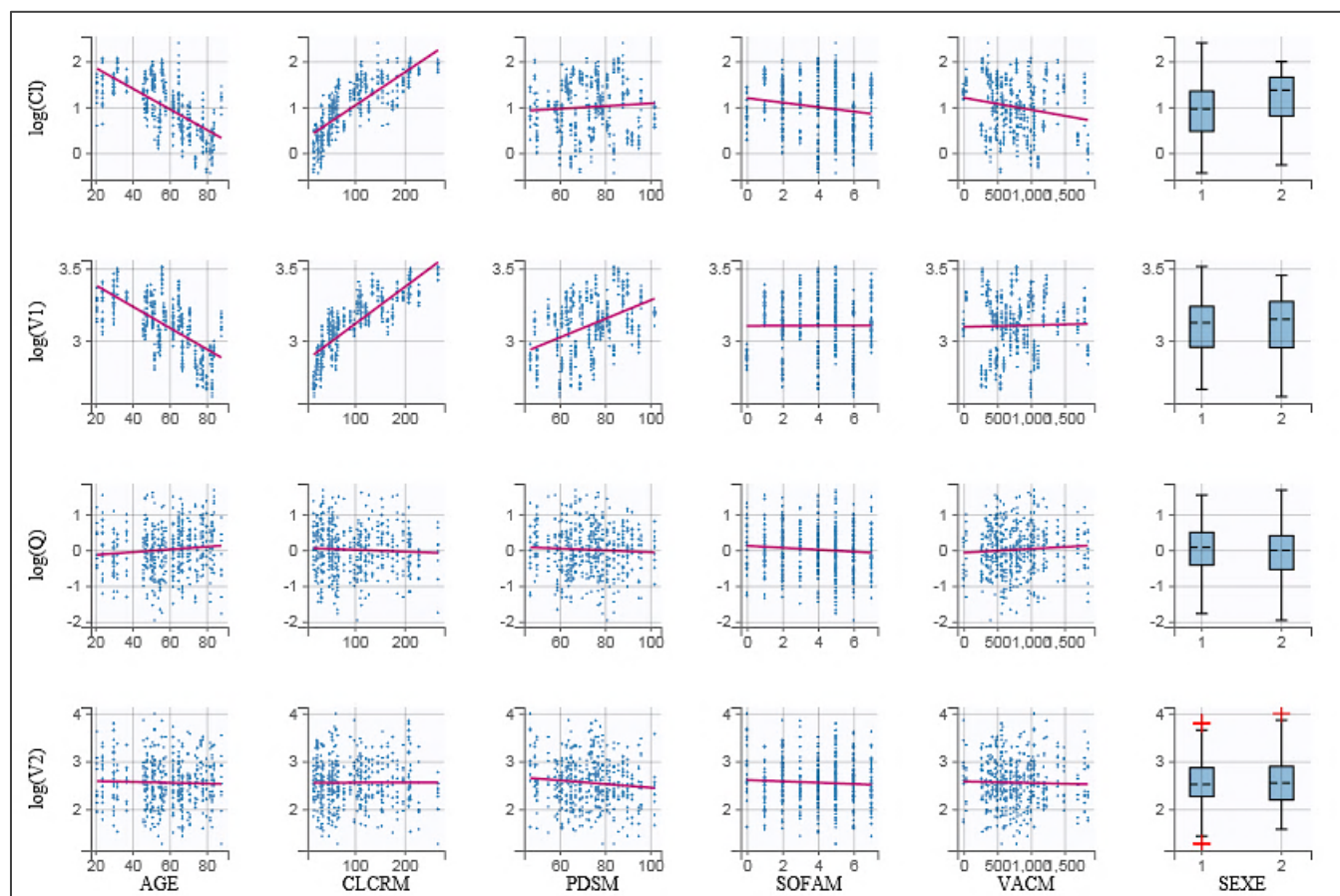
Suppl Data. Factors associated with empirical overdosing in univariate analysis

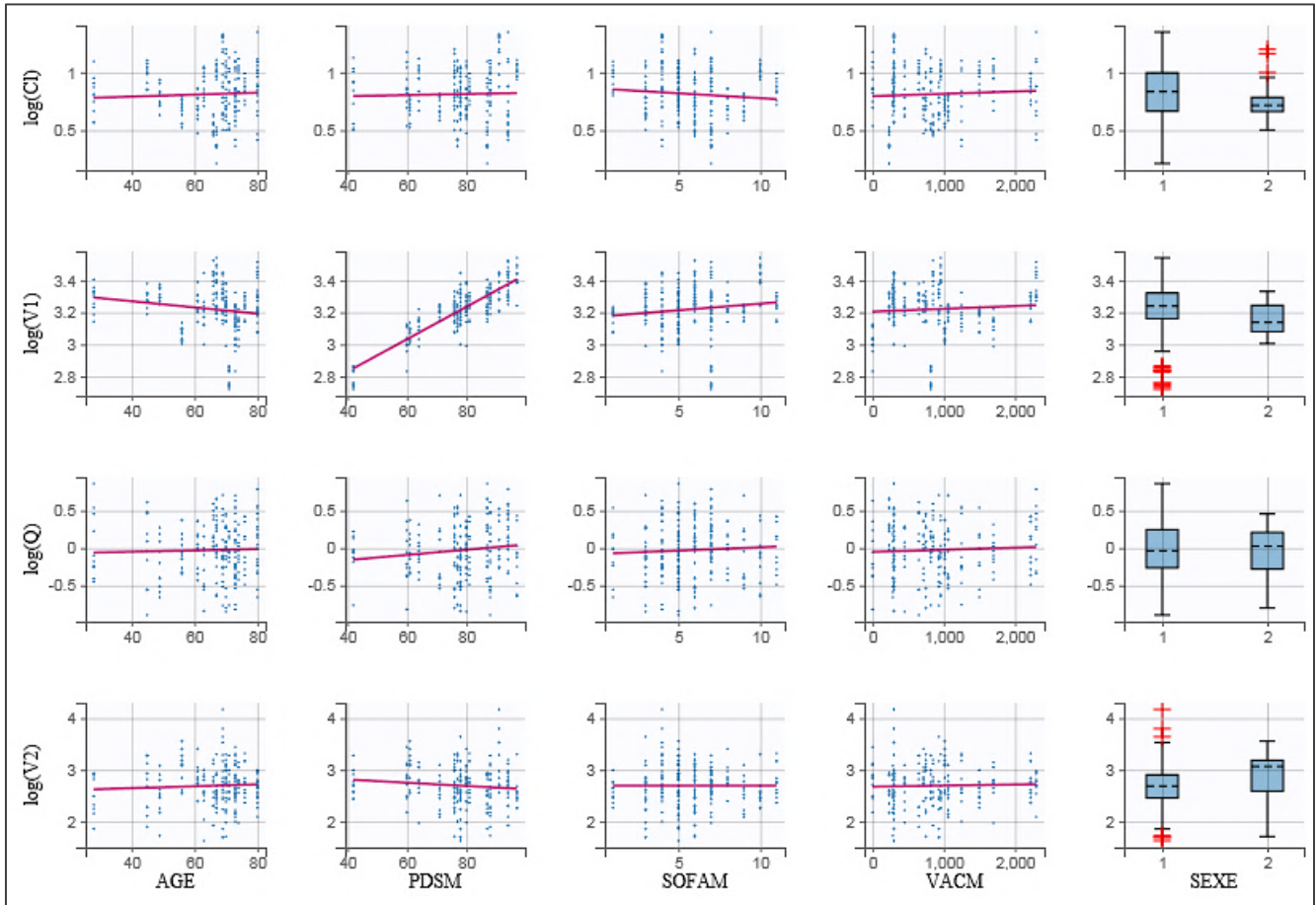
Variable	Overall population N = 70	Empirical overdosing N = 36	Control group N = 34	p
Demographical data				
- Age, yr	65 [51 – 73]	67 [58 – 74]	56 [47 – 70]	0.082
- Male sex	53 (76)	33 (92)	20 (59)	0.001
SAPS 2	46 [37 – 61]	46 [38 – 63]	47 [32 – 60]	0.669
Anthropometric data at day 1				
- Total Body Weight (kg)	80 [65 – 94]	89 [76 – 103]	72 [60 – 86]	0.001
- BMI, kg/m ²	27 [25 – 32]	29 [26 – 34]	26 [23 – 30]	0.017
- BMI > 30 kg/m ²	30 (43)	19 (53)	11 (32)	0.084
- Adjusted Body Weight (kg)	76 [65 – 81]	78 [74 – 84]	67 [60 – 76]	0.001
Clinical data at day 1				
- Use of vasopressors at day 1	53 (76)	31 (86)	22 (65)	0.037
- Modified SOFA score at day 1	5 [4 – 6]	6 [4 – 6]	5 [2 – 6]	0.145
- 24-h fluid balance at day 1 (ml/day)	1321 [244 – 2181]	1132 [99 – 2622]	1505 [402 – 1931]	0.839
- Amount of fluids by the NPT (ml/day)	700 [350 – 1100]	625 [400 – 1100]	800 [300 – 1050]	0.857
Renal function at day 1				
- Use of CRRT	21 (30)	10 (28)	11 (32)	0.676
- Renal failure	19 (27)	14 (39)	5 (15)	0.023
- Normal renal function	16 (23)	8 (22)	8 (24)	0.896
- Augmented renal clearance	14 (20)	4 (11)	10 (29)	0.056
Median dose of Amikacine (mg/kg TBW)	26 [24 – 29]	27 [25 – 29]	24 [23 – 28]	0.019
<i>Dose > 30 mg/kg TBW</i>	9 (13)	5 (14)	4 (12)	0.791
Median dose of Amikacine (mg/kg ABW)	29 [26 – 33]	31 [28 – 35]	27 [24 – 30]	< 0.001
<i>Dose > 30 mg/kg ABW</i>	27 (39)	19 (53)	8 (24)	0.012
Amikacine Peak concentrations (mg/L)	81 [62 – 95]	95 [85 – 107]	62 [51 – 74]	< 0.001
Amikacine trough concentrations (mg/L) (†)	7 [2 – 12]	9 [4 – 14]	5 [2 – 8]	0.007
Presumed/confirmed site of infection (*)				
- Intraabdominal infection	53 (76)	26 (72)	27 (79)	0.483
- Respiratory infection	16 (23)	11 (31)	5 (15)	0.114
- Prosthetic vascular graft infection	12 (17)	6 (17)	6 (18)	0.913
Bacteremia	14 (20)	4 (11)	10 (29)	0.056
Patient outcome				
- Duration under mechanical ventilation	8 [4 – 15]	8 [4 – 14]	8 [4 – 17]	0.685
- ICU length of stay	18 [11 – 32]	17 [10 – 28]	19 [11 – 34]	0.456
- Death during primary hospitalization	13 (19)	10 (28)	3 (9)	0.042

Results expressed as effective (percentage) or median [25 – 75% interquartile]. ABW = Adjusted Body Weight; BMI = Body Mass Index; CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy; ICU = Intensive Care Unit; NF-GNB = Non-Fermenting Gram Negative Pathogen; NPT = Negative Pressure Therapy; SAPS = Simplified Acute Physiology score; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment; TBW = Total Body Weight. (*) A same patient could be treated for several infections and pathogens. (†) N = 48 patients who underwent a trough concentration measurement 24h after the first injection.

Supplementary Data 2. Scatterplots of individual parameter estimates versus covariate values with correlation

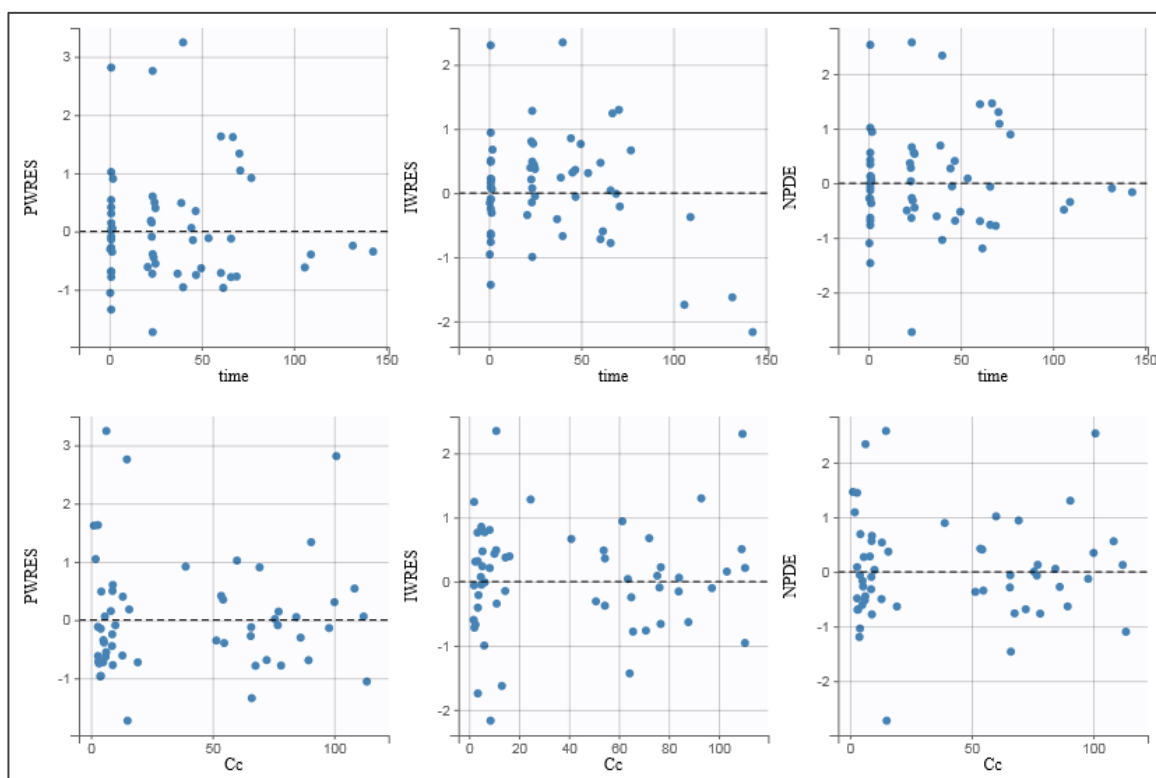
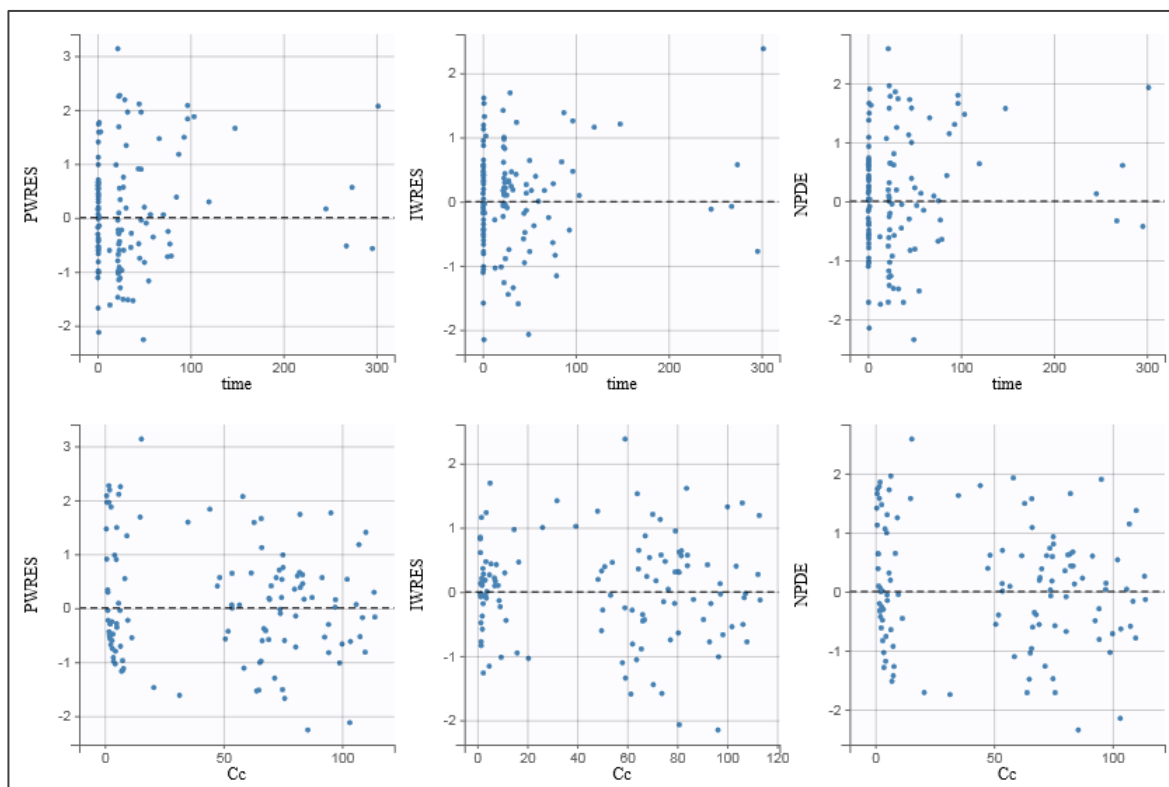
coefficients, using the structural population pharmacokinetic model in (A) non – CRRT patients and (B) CRRT patients.





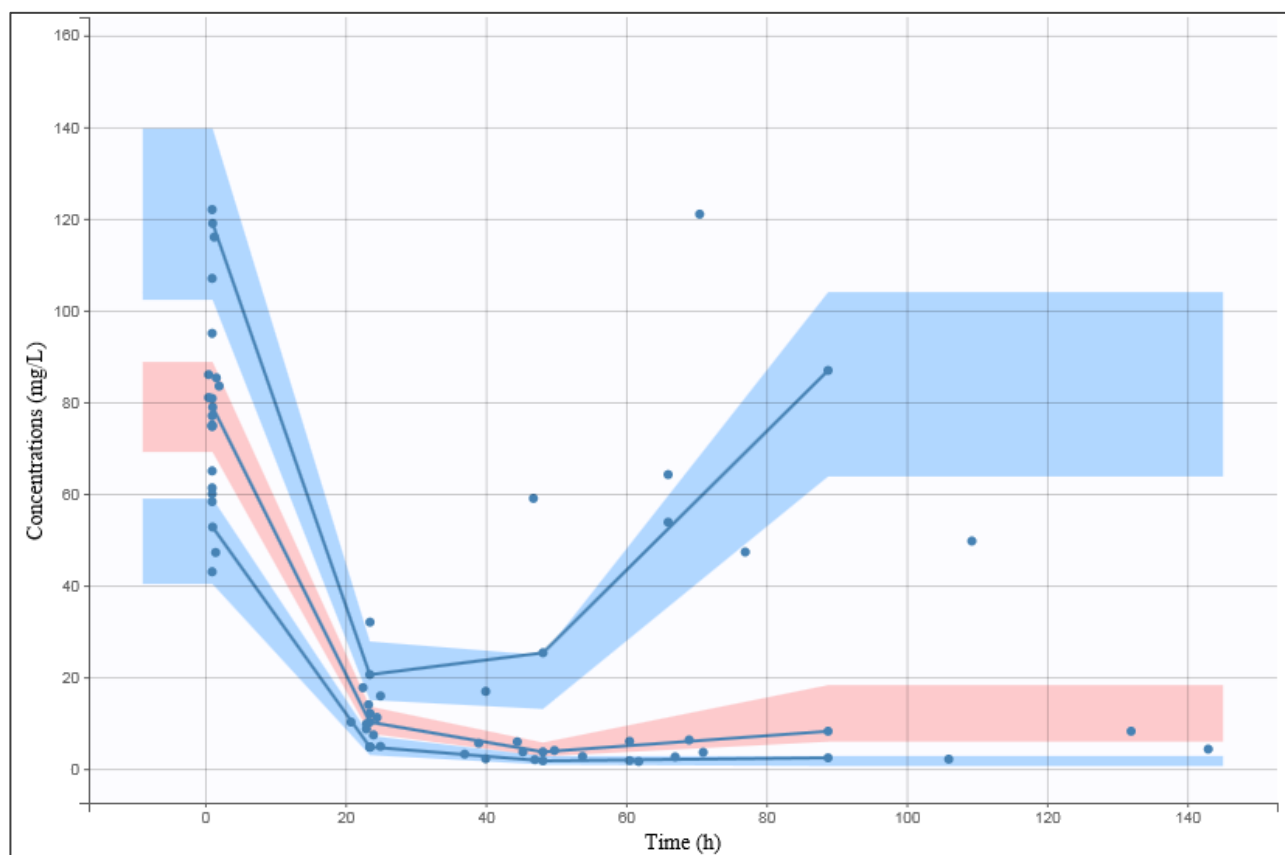
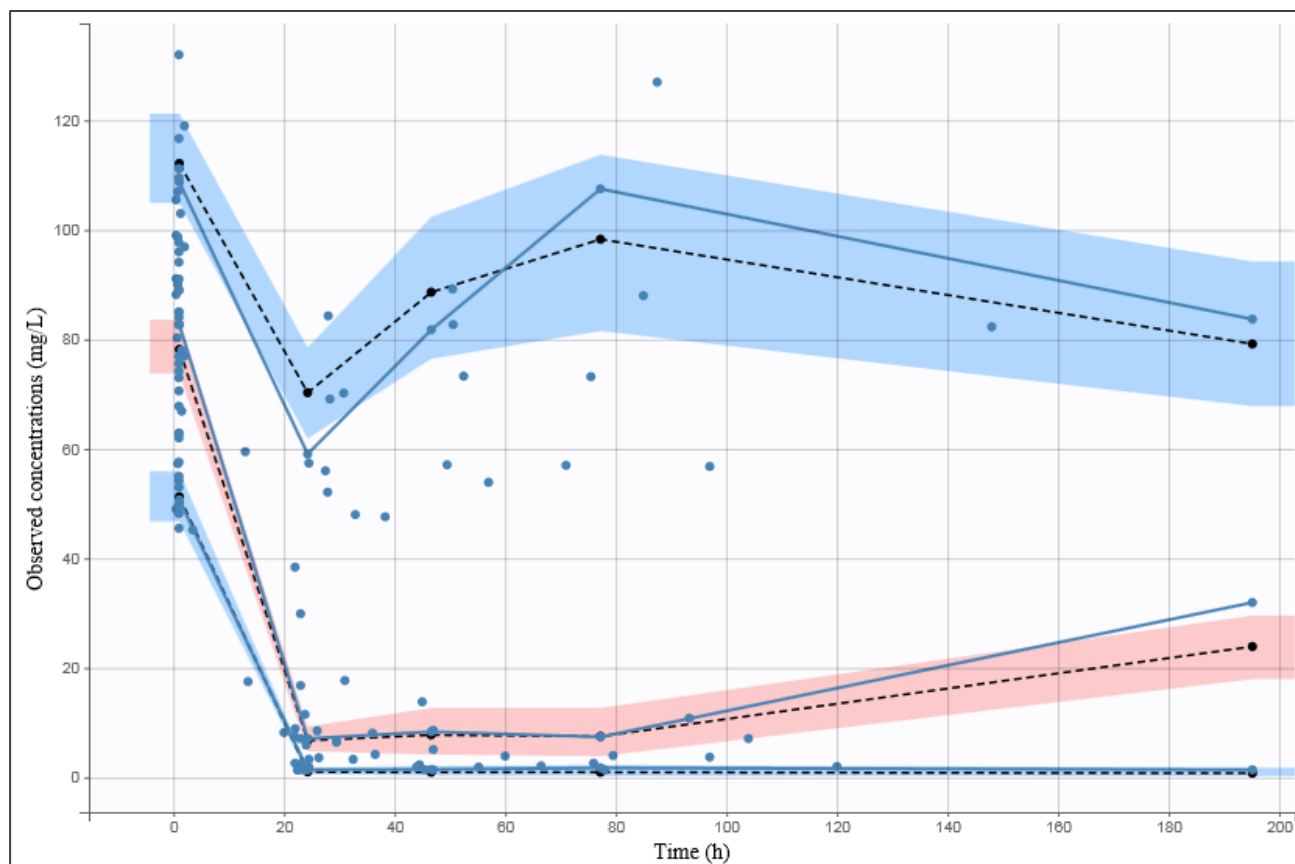
CI = clearance of amikacine (L/h); Q = inter-compartmental clearance (L/h); $V1$ = central volume of distribution (L); $V2$ = peripheral volume of distribution of amikacin (L); ABW adjusted body weigh (kg); CL_{CR} = creatinine clearance (ml/min/1,73m²); NPT = amount of fluids collected daily by the negative pressure therapy (mL) ; $SEXE$ 1=male, 2=female ; $SOFA$ = Sepsis-related Organ Failure Assessment

Supplementary Data 3. Goodness-of-fit plots obtained from the final model for amikacin in (A) non-CRRT patients and (B) CRRT patients. Population weighted residual (a, d), individual weighted residual (b, e) and normalized prediction distribution errors (c, f) as a function of time (a, b, c) and population prediction (d, e, f).



Supplementary Data 4. Goodness-of-fit plots of final pharmacokinetic model in (A) non – CRRT patients and (B) CRRT

patients : visual predictive check



1. Le sous-dosage en amikacine et ses facteurs prédictifs.

Malgré l'utilisation de posologies élevées d'amikacine à savoir 25-30 mg/kg, nous avons observé un sous-dosage dans 21 % des cas. Le taux de sous-dosage rapporté dans d'autres études pour des posologies similaires est de 24 à 33% (18,26–28,50,51,69). Le seul facteur prédictif d'une cible infra thérapeutique mis en évidence dans notre étude était un schéma posologique de moins de 30mg/kg de poids ajusté. Des résultats concordants avec les nôtres ont été rapportés par Galvez et al. avec un taux de sous-dosage de 100%, 71% et 24% pour des posologies respectives d'amikacine de 15, 25 et 30 mg / kg de poids corporel total.

Par ailleurs, le taux de sous-dosage était plus important chez les patients en hyperclairance (33%) même si ce résultat n'était pas significatif ($p = 0,145$). Dans ce sens, notre simulation de Monte Carlo indique que la dose 35 mg/kg serait nécessaire pour atteindre une concentration cible de 64mg/L dans cette population. L'ARC a été identifiée comme facteur de risque de sous-dosage en amikacine dans plusieurs études (22,48,49). L'obtention de C_{max} infra-thérapeutiques en cas d'ARC peut s'expliquer par le fait que la demi-vie de l'amikacine est directement en lien avec la filtration glomérulaire. En 1991, Zazske et al. documentaient une demi-vie de $1,4h \pm 0,4$ chez les patients jeunes avec une créatinine sérique normale (47). La C_{max} étant mesurée chez tous les patients 1h après le début de la perfusion, il n'est pas surprenant qu'elle soit diminuée chez les patients en ARC ayant une demi-vie parfois inférieure à 1h (47).

Une approche possible pour optimiser l'exposition aux aminosides des patients hyperclairants sans augmenter les doses pondérales pourraient être de diminuer leur durée d'administration. En effet, le DFG de ces patients étant augmenté, il est licite de supposer qu'une administration plus rapide augmenterait la probabilité d'avoir une $C_{max} > 64$ mg/L si tel est l'objectif (47,70). Simon et al. ont montré une durée d'administration d'amikacine plus longue avec une perfusion par gravité qu'avec une pompe volumétrique ($1,41 \pm 0,3$ vs $1,01 \pm 0,08$; $p = 0,001$). Ils ont ainsi mis en évidence un pourcentage de C_{max} dans les cibles thérapeutiques significativement plus faible chez les patients ayant la durée d'administration la plus longue.

2. Le surdosage en amikacine et ses facteurs prédictifs.

Nous avons observé un taux de surdosage élevé de 51%. Les taux de surdosage ($C_{\max} > 80$ mg/L) retrouvés dans la littérature sont d'environ 40% pour des posologies de 25-30 mg/kg de poids corporel total. Les facteurs prédictifs mis en évidence dans l'analyse multivariée sont un schéma posologique de plus de 30 mg/kg de poids ajusté, une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min et un BMI > 25 kg/m². L'équipe de Boidin (50) a également mis en évidence la fonction rénale et la dose pondérale rapportée à la masse maigre comme variables prédictives de $C_{\max} > 80$ mg/L. L'influence de ces variables n'est pas surprenante.

Premièrement, la corrélation entre le poids et le Vd de l'amikacine a été mis en évidence dans notre analyse PK/PD tout comme dans d'autres études (32,71,72). Notre population comporte 30% de patients obèses ce qui est relativement important en comparaison avec la littérature ou la prévalence varie de 16% à 31% (22,26,49,50,63). Cette proportion relativement élevée associée à une sous-utilisation du poids ajusté dans cette population pourrait expliquer, du moins en partie, le taux de surdosage important et le taux de sous-dosage relativement faible de notre étude.

Deuxièmement, comme évoqué ci-dessus, les patients insuffisants rénaux ont très probablement une demi-vie d'élimination plus longue expliquant ainsi le taux plus élevé de $C_{\max}$ supra-thérapeutique dans cette sous-population (50). Par ailleurs, les patients insuffisants rénaux et les patients en surdosage thérapeutique avaient un risque augmenté d'avoir une $C_{\min} > 2,5$ mg/L à 24h de la première injection. 73% de nos patients étaient concernés par cette situation ce qui explique en partie que seulement 18% de notre effectif (13/70) a reçu une seconde injection. Des résultats similaires sont rapportés dans d'autres études récentes (24,26,28,49) et sont concordants avec ceux de notre analyse de Monte Carlo. La simulation nous apprend que, même en utilisant des doses « optimisées » adaptées à la fonction rénale, le taux de $C_{\min} > 2,5$ mg/L serait de 97% chez les patients insuffisants rénaux et de 81% chez les patients normocclairant (**Tableau 3**). Ainsi, pour une CMI de 8 mg/L, il semble contradictoire de viser un rapport $C_{\max}/CMI > 8$ et une $C_{\min} < 2,5$ mg/L à 24H de l'injection. A ce propos, Boidin et al (49) rappellent que les preuves concernant la relation entre la concentration minimale et la néphrotoxicité de l'amikacine sont limitées surtout en cas d'injection unique quotidienne et nécessiteraient d'être mieux documentées. Ils suggèrent d'augmenter l'intervalle entre 2 injections jusqu'à 36 ou 48h chez les patients avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale modérée. Taccone et Roger (26,53) recommandent également d'espacer les injections chez les patients épurés, qui ont également des $C_{\min} > 2,5$ mg/L malgré des posologies adéquates. Nos résultats

confortent cette idée en rapportant également un risque augmenté d'avoir une $C_{\min} > 2,5$ mg/ml chez les patients épurés et en laparostomie.

Nos résultats montrent seulement 27% des $C_{\max}$ comprises dans les cibles thérapeutiques malgré l'utilisation des posologies recommandées. Les patients en laparostomie ont donc une variabilité interindividuelle élevée concernant la pharmacocinétique de l'amikacine.

3. Pharmacocinétique de l'amikacine chez les patients en laparostomie

3.1. Il n'est pas retrouvé de modifications PK/PD significative en lien avec le drainage de fluide intra-abdominal

Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la quantité de liquide recueillie par la laparostomie et le sur- ou sous-dosage thérapeutique. De la même façon, ce paramètre n'est pas corrélé avec le Vd ou la clairance de l'amikacine. Ces résultats ne sont donc pas en faveur d'une clairance extra-rénale de l'amikacine ou d'une modification significative de sa diffusion dans le secteur interstitiel en cas de drainage du liquide péritonéal.

3.2. Le volume de distribution de l'amikacine est augmenté dans cette population

Le Vd central de 23,5L de notre population est plus important que celui retrouvé dans la revue de Marsot qui est de 18,6L (10,7-41,5 L) (45) sans lien significatif avec la balance hydro-sodée. Une des hypothèses pouvant expliquer ce résultat est que l'altération de la fonction endothéliale et de la perméabilité capillaire au cours du SIRS est probablement un facteur plus déterminant sur le Vd que la balance hydrosodée. En ce sens, Triginer et al. (73) ont rapporté un Vd de la gentamycine beaucoup plus important au cours de la réanimation initiale d'un sepsis (0,53 L/kg) qu'au 7^e jour lorsque le celui-ci était contrôlé (0,29 L/kg).

3.3. Les différents niveaux de clairance rénale influencent la clairance de l'amikacine

Comme attendu, les clairances rénales sont variées dans notre population de patients en laparostomie avec 30% de patients épurés, 27% de patients insuffisants rénaux, 23% de normocclairants et 20% d'hyperclairants. De façon concordante

avec la littérature, notre analyse pharmacocinétique montre que la clairance de l'amikacine est corrélée à la clairance rénale et les résultats de notre simulation de Monte Carlo l'illustre bien. En effet, les doses d'amikacine optimales visant un rapport $C_{max}/CMI > 8$ avec une probabilité $\geq 85\%$ varient fortement avec la fonction rénale. Pour une CMI présumée à 8 mg/L, une posologie de 25 à 30 mg/kg serait adaptée en cas de normoclearance ou d'EER alors que 20 mg/kg seraient suffisants en cas d'insuffisance rénale. A l'inverse, de telles posologies exposeraient le patient hyperclairant à un haut risque de sous-dosage avec moins de 50% des patients en sous-dosage thérapeutique pour une posologie de 30 mg/kg. Les patients hyperclairants en laparostomie nécessiteraient au minimum 35 mg/kg d'amikacine pour atteindre une C_{max} empirique > 64 mg/L.

4. Limites de l'étude

Premièrement, son caractère rétrospectif est à l'origine d'imprécisions et de données manquantes. Parmi elles, l'albumine n'a pas pu être intégrée au modèle. La clairance de la créatinine urinaire de 24 heures était également indisponible pour la majorité des patients. Le débit de filtration glomérulaire a donc été estimé selon l'équation de Cockcroft et Gault qui est imparfaite chez les patients de réanimation sous-estimant de manière significative la fonction rénale en cas d'hyperclearance et la surestimant en cas d'insuffisance rénale (38,74). L'utilisation de l'équation de Cockcroft et Gault semble cependant être un meilleur recours que les équations MDRD ou CKD-EPI car elle est plus influente sur la clairance de l'amikacine (49) et identifie mieux les patients hyperclairants.

Deuxièmement, nos objectifs principaux s'intéressent uniquement à des concentrations plasmatiques et non au devenir des patients. Or si plusieurs études ont montré un bénéfice de l'atteinte de concentrations plasmatiques « optimales » en terme de réponse clinique et microbiologique (22,23), l'impact sur le devenir des patients de réanimation doit être mieux caractérisé. En effet, plusieurs auteurs (24,51) n'ont pas mis en évidence d'augmentation de mortalité en cas de cible infra-thérapeutique. Une des explications possibles est que les pathogènes isolés aient en réalité des profils plus sensibles que ceux présumés par l'EUCAST : en effet Ruiz et al. (22) a retrouvé des $CMI \leq 2$ mg/dL dans 75% des cas et ≥ 4 mg/dL dans 24,7% des cas dans une population de patients de réanimation. De ce fait, il serait probablement pertinent de prendre en compte les données microbiologiques locales pour définir des schémas posologiques empiriques optimaux. Roger et al. (26) révèlent en ce sens un taux d'atteinte $C_{max}/CMI > 10$ de 91% avec une posologie de 30 mg/kg. De même De Winter et al. (18) montrent la dose de 25 mg/kg était nécessaire pour atteindre un rapport $C_{max}/CMI > 8$ en utilisant les CMI de l'EUCAST. En revanche lorsque l'épidémiologie locale était utilisée comme dénominateur, 15 mg/kg semblait être une posologie suffisante, à l'exception des patients susceptibles d'être infectés à *Pseudomonas aeruginosa*. Il est important

de noter que cette étude a été réalisée chez des patients pris en charge aux urgences et ne peut donc pas être extrapolée à tous les patients de réanimation.

Troisièmement, la variabilité intra-individuelle n'a pas été étudiée chez les patients ayant reçu plusieurs injections. Il est probable que l'évolution du Vd et la clairance de l'amikacine au cours du temps puissent expliquer une part de la variabilité interindividuelle.

5. Perspective d'optimisation PK/PD des aminosides (29,49)

Il existe différentes méthodes pour individualiser les schémas posologiques des aminosides et optimiser ainsi leur exposition. Parmi elles, i) l'approche posologique basée sur le poids n'est pas assez complète et expose à des concentrations plasmatiques inappropriées. ii) Le monitoring des concentrations plasmatiques associé à la prévision bayésienne est utile pour ajuster les posologies en cas d'injections multiples mais ne peut pas être appliqué pour le dosage initial. Ceci est problématique car la majorité des patients (82% dans notre étude) ne reçoivent qu'une seule injection d'aminoside. iii) La modélisation pharmacocinétique de population couplée à des simulations de Monte Carlo permet de mieux appréhender la variabilité pharmacocinétique d'une population spécifique. Elle permet également de déterminer la posologie optimale en prenant en considération une éventuelle dysfonction rénale et la sensibilité des germes traités. Cependant, sa performance à l'échelle individuelle peut être discutée.

Des logiciels de modélisation PK/PD sont capables de combiner les informations relatives au patient aux paramètres pharmacocinétiques de la population dont il est issu. Ils peuvent ainsi calculer sa probabilité a priori d'atteindre la cible PK/PD choisie. Cette approche individualisée permettrait de déterminer la dose optimale maximisant la probabilité à priori d'atteindre une cible C_{max}/CMI tout en intégrant les données microbiologiques locales. Cela permettrait d'optimiser l'utilisation des antibiotiques tant en terme d'efficacité que de toxicité tout en limitant l'émergence de résistance.

Conclusion

Chez les patients en laparostomie avec thérapie négative, il n'a pas été mis en évidence d'influence propre du dispositif aspiratif sur les paramètres PK/PD. Cependant, le taux de $C_{\max}$ dans les objectifs thérapeutiques (60-80 mg/L) dans cette population est faible. L'importante variabilité interindividuelle retrouvée chez ces patients s'explique par un volume de distribution augmenté et par l'hétérogénéité des clairances rénales.

Les cibles PK/PD sont néanmoins atteintes dans la majorité des cas avec des posologies de 25 à 30 mg/kg de poids ajusté. Chez les patients hyperclairants, il a été mis en évidence que des doses pondérales plus élevées pourraient s'avérer nécessaires afin d'augmenter la probabilité d'atteinte des objectifs thérapeutiques. Par ailleurs, augmenter la vitesse d'administration des aminosides mériterait probablement d'être étudié. Cette approche pourrait permettre de compenser l'élimination rapide de ces antibiotiques en cas d'ARC et éventuellement d'en diminuer les posologies chez les patients normocclairants ou insuffisants rénaux afin de limiter leur toxicité.

Références

1. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Sepsis Due to Gram-Negative Bacteria: a Retrospective Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mai 2010;54(5):1742-8.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):486-552.
3. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoresca-Ortega A, Fernández-Delgado E, López-Sánchez JM. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care*. déc 2015;19(1):302.
4. Leone M, Roberts JA, Bassetti M, Bouglé A, Lavigne J-P, Legrand M, et al. Update in antibiotic therapy in intensive care unit: report from the 2019 Nîmes International Symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med*. oct 2019;S2352556819304278.
5. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*. *Crit Care Med*. sept 2010;38(9):1773-85.
6. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. août 2010;38(8):1651-64.
7. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock*. *Crit Care Med*. janv 2012;40(1):43-9.
8. A. Roberts J. Using PK/PD to Optimize Antibiotic Dosing for Critically Ill Patients. *Curr Pharm Biotechnol*. 1 déc 2011;12(12):2070-9.
9. Santre C, Georges H, Jacquier JM, Leroy O, Beuscart C, Buguin D, et al. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 janv 1995;39(1):264-7.
10. Markantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D, Smirniotis V, Voros D. Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther*. févr 2004;26(2):271-81.
11. Lorentzen H, Kallehave F, Kolmos HJ, Knigge U, Bülow J, Gottrup F. Gentamicin concentrations in human subcutaneous tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. août 1996;40(8):1785-9.
12. Veber B, Demeilliers G, Aimé I. Place des aminoglycosides en anesthésie-réanimation. 1999;16.
13. Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation*. juin 2005;14(4):264-75.
14. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Médecine Mal Infect*. juill 2012;42(7):301-8.
15. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta- analysis. *BMJ*. 10 févr 1996;312(7027):338-44.
16. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mars 1995;39(3):650-5.
17. Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui H-N, Soulat M, Guilhon E, et al. Propensity-Based Study of Aminoglycoside Nephrotoxicity in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2014;58(12):7468-74.
18. De Winter S, Wauters J, Meersseman W, Verhaegen J, Van Wijngaerden E, Peetermans W, et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2018;51(4):562-70.
19. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally. 2007;8.
20. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. *Am J Health Syst Pharm*. 15 août 2015;72(16):1357-64.

21. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
22. Ruiz J, Ramirez P, Company MJ, Gordon M, Villarreal E, Concha P, et al. Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. *J Glob Antimicrob Resist*. mars 2018;12:90-5.
23. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. *J Infect Dis*. 1 janv 1987;155(1):93-9.
24. Duszynska W, Taccone F, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R165.
25. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A Meta-Analysis of Extended-Interval Dosing Versus Multiple Daily Dosing of Aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1 mai 1997;24(5):786-95.
26. Roger C, Nucci B, Louart B, Friggeri A, Knani H, Evrard A, et al. Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J Antimicrob Chemother*. janv 2016;71(1):208-12.
27. Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents*. août 2011;38(2):146-51.
28. Allou N, Bouteau A, Allyn J, Snauwaert A, Valance D, Jabot J, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care*. déc 2016;6(1):106.
29. Penetrat-Roger C. Impact du sepsis et de l'épuration extra-rénale sur la pharmacocinétique des antibiotiques. :139.
30. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients: A Review of Pathophysiological Conditions Responsible for Altered Disposition and Pharmacokinetic Variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009-34.
31. Romano S, de Gatta MMF, Calvo MV, Caballero D, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. août 1999;44(2):235-42.
32. Velissaris. Pharmacokinetic Changes and Dosing Modification of Aminoglycosides in Critically Ill Obese Patients: A Literature Review. *J Clin Med Res [Internet]*. 2014 [cité 2 oct 2019]; Disponible sur: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/1858>
33. Touchard C, Aubry A, Eloy P, Bréchet N, Lebreton G, Franchineau G, et al. Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. déc 2018;22(1):199.
34. Baptista JP, Martins PJ, Marques M, Pimentel JM. Prevalence and Risk Factors for Augmented Renal Clearance in a Population of Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 29 oct 2018;088506661880968.
35. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care*. 2013;17(1):R35.
36. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. sept 2018;57(9):1107-21.
37. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. mai 2017;49(5):624-30.
38. Baptista JP, Roberts JA, Udy AA. Augmented renal clearance: A real phenomenon with an uncertain cause. *Anaesth Crit Care Pain Med*. août 2019;38(4):335-6.
39. Brown R, Babcock R, Talbert J, Gruenberg J, Czurak C, Campbell M. Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance. *Crit Care Med*. 1980;17:68–72. doi: 10.1097/00003246-198002000-00004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] - Recherche Google [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Brown+R%2C+Babcock+R%2C+Talbert+J%2C+Gruenberg+J%2C+Czurak+C%2C+Campbell+M.+Renal+function+in+critically+ill+postoperative+patients%3A+sequential+assessment+of+creatinine+osmolar+and+free+water+clearance.+Crit+Care+Med.+1980%3B17%3A68%E2%80%9372.+doi%3A+10.1097%2F00003246-198002000-00004.+%5BPubMed%5D+%5BCrossRef%5D+%5BGoogle+Scholar%5D&oq=Brown+R%2C+Babcock+R%2C+Talbert+J%2C+Gruenberg+J%2C+Czurak+C%2C+Campbell+M.+Renal+function+in+critically+ill+postoperative+patients%3A+sequential+a>

ssessment+of+creatinine+osmolar+and+free+water+clearance.+Crit+Care+Med.+1980%3B17%3A68%E2%80%9372.+doi%3A+10.1097%2F00003246-198002000-00004.+%5BPubMed%5D+%5BCrossRef%5D+%5BGoogle+Scholar%5D&aqs=chrome..69i57.588j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

40. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents*. mars 2018;51(3):443-9.
41. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2015;45(4):385-92.
42. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 2002;166(1):98-104.
43. Uchino S. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 17 août 2005;294(7):813.
44. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicentre pharmacokinetic study*. *Crit Care Med*. mai 2012;40(5):1523-8.
45. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet*. févr 2017;56(2):127-38.
46. Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, Bernard E, Lapalus P. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 avr 1990;34(4):614-21.
47. Zaske DE, Strate RG, Kohls PR. Amikacin Pharmacokinetics: Wide Interpatient Variation in 98 Patients. *J Clin Pharmacol*. févr 1991;31(2):158-63.
48. Lugo-Goytia G, Castañeda-Hernández G. Bayesian Approach to Control of Amikacin Serum Concentrations in Critically Ill Patients with Sepsis. 2000;6.
49. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, Roger C, Lefrant J-Y, Roberts JA, et al. Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize *a priori* PK/PD target attainments in individual patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 3 sept 2019;AAC.00993-19, aac;AAC.00993-19v1.
50. Boidin C, Jenck S, Bourguignon L, Torkmani S, Roussey-Jean A, Ledochowski S, et al. Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients. *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2018;32(6):669-77.
51. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med*. juill 2014;40(7):998-1005.
52. Taccone F, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(2):R53.
53. Taccone FS, de Backer D, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2011;37(6):531-5.
54. Chabot E, Nirula R. Open abdomen critical care management principles: resuscitation, fluid balance, nutrition, and ventilator management. *Trauma Surg Acute Care Open*. sept 2017;2(1):e000063.
55. Coccolini F, Roberts D, Ansaloni L, Ivatury R, Gamberini E, Kluger Y, et al. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. déc 2018;13(1):7.
56. admin_sfar. Prise en charge du traumatisme abdominal grave de l'adulte : les 48 premières heures - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2019 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/prise-en-charge-du-traumatisme-abdominal-grave-de-ladulte-les-48-premieres-heures/>
57. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Faris PD, Ball CG, Kubes P, Tiruta C, et al. Active Negative Pressure Peritoneal Therapy After Abbreviated Laparotomy: The Intraperitoneal Vacuum Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. juill 2015;262(1):38-46.
58. Cheatham ML, Demetriades D, Fabian TC, Kaplan MJ, Miles WS, Schreiber MA, et al. Prospective Study Examining Clinical Outcomes Associated with a Negative Pressure Wound Therapy System and Barker's Vacuum Packing Technique.

World J Surg. sept 2013;37(9):2018-30.

59. Boele van Hensbroek P, Wind J, Dijkgraaf MGW, Busch ORC, Carel Goslings J. Temporary Closure of the Open Abdomen: A Systematic Review on Delayed Primary Fascial Closure in Patients with an Open Abdomen. *World J Surg.* févr 2009;33(2):199-207.
60. Seternes A, Rekstad LC, Mo S, Klepstad P, Halvorsen DL, Dahl T, et al. Open Abdomen Treated with Negative Pressure Wound Therapy: Indications, Management and Survival. *World J Surg.* janv 2017;41(1):152-61.
61. Carlson GL, Patrick H, Amin AI, McPherson G, MacLennan G, Afolabi E, et al. Management of the Open Abdomen: A National Study of Clinical Outcome and Safety of Negative Pressure Wound Therapy. *Ann Surg.* juin 2013;257(6):1154-9.
62. Cristaudo AT, Jennings SB, Hitos K, Gunnarsson R, DeCosta A. Treatments and other prognostic factors in the management of the open abdomen: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* févr 2017;82(2):407-18.
63. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic Review and Meta-analysis of the Open Abdomen and Temporary Abdominal Closure Techniques in Non-trauma Patients. *World J Surg.* avr 2015;39(4):912-25.
64. Harvin JA, Mims MM, Duchesne JC, Cox CS, Wade CE, Holcomb JB, et al. Chasing 100%: The use of hypertonic saline to improve early, primary fascial closure after damage control laparotomy. *J Trauma Acute Care Surg.* févr 2013;74(2):426-32.
65. Bradley MJ. Independent Predictors of Enteric Fistula and Abdominal Sepsis After Damage Control Laparotomy: Results From the Prospective AAST Open Abdomen Registry. *JAMA Surg.* 1 oct 2013;148(10):947.
66. Kubiak BD, Albert SP, Gatto LA, Snyder KP, Maier KG, Vieau CJ, et al. Peritoneal Negative Pressure Therapy Prevents Multiple Organ Injury in a Chronic Porcine Sepsis and Ischemia/Reperfusion Model: Shock. *Shock.* nov 2010;34(5):525-34.
67. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care Lond Engl.* 8 juin 2011;15(3):R139.
68. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Hollingworth AK, Sucher JF, Ali-Osman FR, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: Are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? *J Trauma Acute Care Surg.* déc 2016;81(6):1115-21.
69. Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2015;46(1):21-7.
70. Yamasaku F, Yamada H. [Pharmacokinetic studies of tobramycin using the continuous intravenous infusion method (author's transl)]. *Jpn J Antibiot.* nov 1981;34(11):1429-35.
71. Lugo G, Castaneda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med.* mai 1997;25(5):806-11.
72. Burdet C, Pajot O, Couffignal C, Armand-Lefèvre L, Foucrier A, Laouénan C, et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2015;71(1):75-83.
73. Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, Rello J, Torrent J, Benito S, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med.* mai 1990;16(5):303-6.
74. 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.* déc 2018;22(1):177.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise 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 de circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Les schémas posologiques recommandés d'amikacine sont-ils appropriés chez les patients de réanimation traités par laparostomie avec thérapie négative ? Une étude pharmacocinétique de population.

INTRODUCTION : L'objectif principal de cette étude est de caractériser la pharmacocinétique de l'amikacine et de déterminer sa posologie optimale chez les patients traités par laparostomie avec thérapie négative.

METHODES : Durant 5 ans, les patients septiques de réanimation pour lesquels un dosage d'amikacinémie avait été réalisé ont été inclus de façon rétrospective. Une analyse logistique multivariée a été utilisée pour déterminer le risque de sous-dosage ($C_{\max} < 60$ mg/L), sur dosage ($C_{\max} > 80$ mg/L) avec ajustement sur les doses d'amikacine, l'âge, le sexe, le poids total et le poids ajusté, le score SOFA et la fonction rénale. Une modélisation pharmacocinétique de population avec validation externe a été réalisée chez les patients hors épuration extra-rénale (EER) et sous EER. Une simulation de la Monte Carlo a été utilisée pour déterminer la probabilité d'atteindre l'objectif PK/PD (ratio $C_{\max}/CMI > 8$).

RESULTATS : Durant la période d'étude, 70 patients ont été inclus (contribuant à 179 dosages). Le taux de sous-dosage empirique était de 21% et dépendait uniquement de la dose d'amikacine rapportée au poids ajusté ($p = 0,0001$). Le taux de surdosage était de 51% et était associé à des posologies élevées ($p = 0,0001$), au surpoids ($p = 0,05$) et une diminution de la clairance de la créatinine ($p = 0,018$). Le volume de distribution central des patients épurés et non épurés était respectivement de 23,5 et 25,6L. Pour atteindre l'objectif PK/PD dans plus de 85% des cas, la simulation de Monte Carlo a mis évidence que les posologies nécessaires allaient de 20 à 35 mg/kg de poids ajusté en fonction des diverses fonctions rénales.

CONCLUSION : Malgré une augmentation du Vd et des clairances rénales hétérogènes, les cibles PK/PD empirique seraient atteintes moyennant des posologies s'étendant de 25 à 30 mg/kg de poids ajusté. Lorsque des pathogènes à CMI élevées sont ciblés, des doses plus élevées sont probablement nécessaires chez les patients hyperclairants. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'effet de laparostomie avec pression négative sur la pharmacocinétique des antibiotiques.

Are standard dosing regimens of Amikacin suitable in Critically Ill Patients with Open Abdomen and Negative Pressure Wound Therapy ? A population pharmacokinetic study.

INTRODUCTION : The main objective of this study is to characterize the pharmacokinetics (PK) of amikacin and to assess the appropriateness of recommended regimens in patients treated with open abdomen (OA) and negative pressure therapy (NPT).

METHODS : Over a 5 year period, every septic patients who underwent therapeutic drug monitoring (TDM) of amikacin while treated by OA/NPT was retrospectively included for analysis. Multivariable logistic regression was used to determine the risk of amikacin empirical underdosing ($C_{\max} < 60$ mg/L) and overdosing ($C_{\max} > 80$ mg/L), adjusting for amikacin doses, age, sex, total (TBW) and adjusted body weight (ABW), SOFA score and renal function. A population PK modelling was performed with external validation in patients who underwent or not continuous renal replacement therapy (CRRT). Monte Carlo simulations were employed to determine the fractional target attainment (FTA) for the PK/PD targets ($C_{\max}/MIC$ ratio > 8).

RESULTS : Over the study period, 70 patients were included (contributing for 179 concentration values). The rate of empirical underdosing was 21%, only depending on the ABW-pondered amikacin dose ($p = 0.001$). The rate of overdosing was 51%, associated with higher doses ($p = 0.001$), higher TBW ($p = 0.05$) and lower CL_{CR} values ($p = 0.018$). The reported central volume of distribution (Vd) in non-CRRT and CRRT patients was 23.5 and 25.6 L respectively. In Monte Carlo simulations, ABW-adjusted doses between 20 and 35 mg/kg were needed to reach an FTA $> 85\%$ for various renal functions.

CONCLUSION : Despite an increased Vd and a wide inter-individual variability, desirable PK/PD targets may be achieved using an ABW-pondered loading dose of 25 - 30 mg/kg. When targeting less susceptible pathogens, higher dosing regimens are probably needed in ARC patients. Further studies are needed to assess the effect of OA/NPT in PK parameters of antimicrobial agents.

Thèse de doctorat en médecine

Spécialité : ANESTHESIE REANIMATION

Keywords : Open Abdomen ; Negative Pressure Therapy; Amikacin; Pharmacokinetics; Monte Carlo simulation

Mots clés : laparostomie ; thérapie négative ; amikacine ; pharmacocinétique ; simulation de Monte Carlo

UFR des SCIENCES MEDICALES, université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex
