



**HAL**  
open science

**Apport de l'optimisation posologique individualisée  
d'amikacine guidée par un logiciel de modélisation  
pharmacocinétique chez les patients en choc septique :  
description de la mise en place de l'étude Amino  
BestDose : essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert**

Hugo Martiniere

► **To cite this version:**

Hugo Martiniere. Apport de l'optimisation posologique individualisée d'amikacine guidée par un logiciel de modélisation pharmacocinétique chez les patients en choc septique : description de la mise en place de l'étude Amino BestDose : essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert. Human health and pathology. 2020. dumas-03176946

**HAL Id: dumas-03176946**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03176946>**

Submitted on 22 Mar 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
Hugo MARTINIERE

Le 23 Octobre 2020

Apport de l'optimisation posologique individualisée d'amikacine guidée  
par un logiciel de modélisation pharmacocinétique chez les patients en  
choc septique : Description de la mise en place de l'étude AMINO  
BESTDOSE : essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert.

Directeur de thèse : Dr Claire ROGER

JURY

Président : Pr Xavier CAPDEVILA

Assesseurs :

Pr Jean Yves LEFRANT  
Pr Alexandre EVRARD  
Dr Claire ROGER

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par  
Hugo MARTINIERE

Le 23 Octobre 2020

Apport de l'optimisation posologique individualisée d'amikacine guidée  
par un logiciel de modélisation pharmacocinétique chez les patients en  
choc septique : Description de la mise en place de l'étude AMINO  
BESTDOSE : essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert.

Directeur de thèse : Dr Claire ROGER

JURY

Président : Pr Xavier CAPDEVILA

Assesseurs :

Pr Jean Yves LEFRANT  
Pr Alexandre EVRARD  
Dr Claire ROGER

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	



### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale



HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire





DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie



TOUITOU Isabelle

TRAN Tu-Anh

VERNHET Hélène

Génétique

Pédiatrie

Radiologie et imagerie médicale



**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile



KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

AMOUYAL Michel



### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kevin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

JEZIORSKI Éric

KUSTER Nils

MAKINSON Alain

PANTEL Alix

PERS Yves-Marie

ROUBILLE Camille

SZABLEWSKY

Chirurgie viscérale et digestive

Pédiatrie

Biochimie et biologie moléculaire

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Thérapeutique; addictologie

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

Anatomie et cytologie pathologiques



### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



## Remerciements

A M. le Pr CAPDEVILA, pour l'aura que vous avez donné à notre spécialité notamment à travers notre société savante, pour votre gestion humaniste de la filière des internes d'anesthésie-réanimation et votre bienveillance à notre égard, je vous témoigne ici de mon profond respect.

A M. le Pr LEFRANT, pour la dimension universitaire que tu as su donner à la réanimation du CHU de Nîmes, je tiens à te témoigner ici mon grand respect envers toi.

A M le Pr EVRARD, pour avoir accepté de faire partie de mon jury sans me connaître et pour tous les projets communs que nous pourrons mener dans l'avenir je tiens à vous témoigner ici toute ma reconnaissance.

Au Dr Claire ROGER, pour ton dynamisme inoxydable, ton éthique inflexible, ta persévérance sans faille, ton optimisme envers et contre tout, pour toute l'humanité que tu mets dans ta pratique médicale quotidienne, pour ta sincérité et enfin pour avoir su me mener à travers ces trois années et supporter mes carences technologiques entre autres je tiens à te témoigner ici de ma plus profonde admiration.

Place maintenant aux collègues, amis et famille. Ayant un réel problème à palabrer autre chose que des banalités légères dans la vie de tous les jours, je profite de cette tribune que l'on a qu'une fois dans notre vie de médecin pour accoucher d'idées seulement balbutiées à l'oral. Le poids des mots se veut léger car écrits de façon spontanée mais ils ne traduisent pas pour autant une pensée authentique et sincère.

Au Pr Laurent MULLER, pour l'élan perpétuel amené à Nîmes, pour cette simplicité avec laquelle tu gères les situations, pour l'éloquence avec laquelle tu mènes tes enseignements, pour ces gardes où même en pleine nuit tu as cette rare capacité à faire preuve de pédagogie, je tiens ici à te témoigner de ma grande admiration en tant qu'homme autant qu'en tant que médecin universitaire.

Au Dr Benjamin LOUART, merci pour tout ce que tu as fait pour faire naître le projet amino bestdose, tes explications de biostatistiques enflammées et ton éternel optimisme.

Merci au Dr Guillaume LOUART pour les accueils festifs dans ta maison et sans rancune pour les prises de soumission au milieu du service, j'ai rapidement compris que tu n'étais pas au niveau.

Merci au Dr Pierre BARBASTE pour son savoir inépuisable, pour ses coups de gueule inoubliables, pour cette connaissance aiguë de l'humain et pour cette fougue inversement proportionnelle au nombre d'heures dormies en garde.

Merci au Dr Gauthier BUZANCAIS pour tous ces bons moments même quand ta fille te faisait enchaîner des nuits blanches et que tu espérais venir te reposer en garde ce qui malheureusement arrivait peu.

Merci à toute l'équipe de réanimation chirurgicale de Nîmes aussi bien à la recherche que dans le service, plein de bons moments déjà passés, je serai ravi de réintégrer l'équipe et de travailler avec vous au quotidien.

Merci à toute l'équipe de la maternité de Nîmes pour l'équilibre parfait entre compagnonnage et autonomisation progressive et la bonne entente globale qui nous faisait supporter le train tous les matins à 6h30. Mathieu ce faux méchant mais vrai bon formateur, Béa pour ce maternage tout en délicatesse, Laurent pour la pédagogie notamment en simu, Jean Michel pour cette immense expérience.

Merci à l'équipe de Béziers, au bloc comme en réanimation pour avoir géré mes débuts balbutiants dans notre belle spécialité. Big up à Cyril pour l'apprentissage progressif, Benoit pour ses coups de gueule, Laurent pour ses blagues, Claire et Michel pour votre calme et votre amour de la vigne.

Merci à toute l'équipe de pneumologie B et à Clément mon cher chef de clinique qui a su m'encadrer même dans les nuits difficiles

A ceux du DAR A que je reverrais toujours avec plaisir : Oriane pour toute la gentillesse et la bonne humeur, Camille pour cet entrain, Elie pour ta détente au travail, Pauline pour ton franc-parler, John pour ta maîtrise technique inégalable. Et au bloc Olivier Choquet pour ses connaissances profondes en ALR et Olivier Moline pour sa bonne humeur lui qui rêve d' « être interne d'anesthésie quand il sera grand »

A l'équipe du DAR D pour ce semestre enrichissant dans ce monde très spécialisé en particulier Jacob pour tes apprentissages et rien que pour la soirée de fin de stage, Marc pour ta bonne humeur, Nourredine pour les discussions politiques, Cinde pour ta fraîcheur et tes high-kicks,

A toute l'équipe de réanimation médicale de Bichat qui a fait preuve d'une solidarité exemplaire au cœur de la tempête que nous avons affronté ensemble.

Merci à l'équipe de pédiatrie : Christophe pour cet échange de savoir tout en simplicité, Chrystelle pour ce dynamisme, Olivier pour tes coups de gueule matinaux, Philippe pour ta gentillesse et ta capacité à t'adapter à toutes les situations, Laurent pour ton calme, Lucie pour ta bonne humeur, Kevin pour tes biblios, Julien pour ton attitude de grand chef alors que tu n'es qu'interne, Caro pour ton attitude écolo en toute circonstance.

A tous mes cointernes croisés au fil des stages :

- Aux pulmologistes de renom : Camille, Agathe, Tiana, Mathilde, Paul, ... Pour tous ces staffs du mercredi pendant lesquels mon attention était malheureusement bien plus portée sur la nourriture offerte gracieusement que sur les présentations de cas pourtant toujours irréprochables.

- A mes cointernes de réa chir : Lucie qui aura dû écouter avec patience certains chefs, Thibaut, une rencontre en plein Sajama puis une dans le Gard, je ne sais pas quel environnement était le plus hostile mais je sais que j'y ai trouvé par deux fois un bon copain, Mathieu, déjà ce calme universitaire qui te va si bien, bonne route à toi dans ce monde de requins, Martin et Julie.

- A mes compagnons du DAR A avec qui nous aurons fait bloc contre la froideur et la barbarie : Mehdi the fox au calme légendaire sauf certaines fois et sportif aguerri sauf quand il n'a plus de genou, Alex Mas actuellement recherché pour 175 pneumothorax cumulés sur la voie publique avec le même cathéter gardé précieusement dans sa poche arrière, Thaïs et Xavier couple à l'image même du yin et du yang, ceux qui les connaissent sauront qui est le feu et qui est le métal, Maud qui a su s'occuper de gros enfants de 95 kg aussi bien que de ceux de 800g, Hugues qui aura su sans cesse se renouveler dans la drague, flirter très souvent avec l'illégalité mais aura tenu le choc, Pablo qui aura supporté les insinuations douteuses ayant débuté après 2h de stage et enfin Arthur de loin l'intellectuel de la bande (d'où cette légère implantation haute), ton sens de l'humour ravageur n'a d'égale que ta formidable sérénité même dans tes défaites les plus amères au squash, on se sera assez peu quitté depuis 4 ans, d'ailleurs, ta place au bloc à Mayotte est réservée ne tarde pas trop à prendre tes billets.

- A Baptiste et Zahir, deux mecs en or, toujours arrangeants et disponibles, ces trajets en train dans la pénombre le matin comme le soir auront été fort sympathiques.

- A ce fol été au DAR D avec Lorrain qui doit déjà être PU, Ludo élu interne du semestre avec seulement 10j effectués, ayant une tendance à l'art contemporain

excellant tant sur une piste de danse en collé-serré que sur son vélo de nuit et à Hélène probablement encore en train d'essayer de gérer son planning de 2019 avec la bonne humeur indestructible qu'on lui connaît.

- A mes chers officiers de 3<sup>ème</sup> classe de la bataille de Bichat : Chloé et Jihane qui auront pesté contre 1.2 millions d'individus pendant ces sept mois mais nous aurons toujours soutenu, Victor : qui avale beaucoup de poulet au curry mais pas seulement, un des futurs grands de notre spécialité, William dont le sens de la diplomatie bancaire est à l'exacte opposée de sa bonté d'âme inépuisable, Fofo : peut-être le mec le plus classe de la région parisienne associé à un humour débridé, Quentin : Ce livreur de pizza bac +12 qui a su s'épanouir à Bichat, Arnaud : un esprit supérieur dans un corps de vieux musclé, Sophie : 1/3 médecin passionnée, 1/3 danseuse de Salsa, 4/3 cégétiste et enfin merci Julie pour cette joie de vivre, la vidéo du parapet un grand mardi à 14h et aussi pour tout le reste.

- A la team de pédiatrie : Philippe et Nico 200 kg de muscle et 4 neurones, Phil qui aura battu le record d'ingestion de brandade avant midi bravo à lui et Nico qui aura réussi à gérer un planning malgré 120% d'absentéisme, sans toi rien n'aurait été possible, Clément un calme olympien dans un corps de colosse, Arnaud qui aura supporté nos conversations philosophiques du midi, Ludo qui ... ah non je me trompe il n'était pas dans ce stage, Arthur encore lui avec un excellent ratio raillerie/présence ce semestre et enfin Laysa et Chloé qui auront su dompter ce monde de mâles avec aisance et simplicité.

Place maintenant à l'équipe de Béziers, ce havre de paix où le temps s'est arrêté un semestre, où nos envies d'évolution rythmaient nos soirées surveillées du coin de l'œil par un Gérald le palmier impassible. Si je devais chercher un point de commencement réel à mon aventure héraultaise je pense que je le situerai rue Valentin Haüy.

Cette montée d'escalier interminable avec Boubourg et Amin. Boubourg, ton appétit est à hauteur de la gentillesse que tu transmets au quotidien : insatiable. Ton empathie est ta marque de fabrique et je suis fier de t'avoir comme amie. Amin, ton sens de l'optimisme m'impressionnera toujours, sous tes airs de tribun se cache une

âme pure, comme disait un homme plus intelligent que moi que je rejoins : « j'adore les fêlés parce qu'à travers eux on voit passer la lumière », affronte le monde en face et il te le rendra au centuple, tu le mérites largement. Tu es juste né 10 ans trop tard, tu aurais pu aller voir tous les live de Céline Dion quel dommage !

Cette coupe de cheveux douteuse faite un soir de désœuvrement Mahouche, ma voisine de chambrée, ma pote de camion sur l'autoroute, ma sœur de 307, j'ai la chance de partager beaucoup avec toi, ta solidité dans les épreuves que tu as traversées, cette énergie unique que tu dégages font de toi une grande personne. On n'est pas près de se quitter mon pote !

Ce feu de bois mémorable de Moka, un élément à ton image, irradiant, puissant, fluctuant d'intensité mais dans lequel on peut toujours trouver chaleur et réconfort, ta capacité à donner aux gens est ta force et ta faiblesse, je sais qu'avec le temps tu trouveras l'équilibre. Et peut être même bien que tu seras pilote de formule 1 tiens !

Laure et le permis de conduire, des sauces avec un peu de salade, des télécommandes pour gérer les hélicoptères depuis le salon, ta créativité est aussi puissante que ta flemme de lendemain de soirée et c'est ce qui te rend authentique, ne change rien !

Manon et sa bouée grenouille, tu es ce genre de personnes naturellement douée pour l'apprentissage avec un bon gros grain comme on les aime, tes multiples facettes m'impressionneront toujours.

Sichan et ces heures à travailler le geste pur au baby-foot, le golfeur, fan de musique de qualité, mon partenaire de pari osé, ton éternel sourire et notre coach chinois me manque un peu il est vrai.

Simon, cet être qui disparaît pendant des semaines pour revenir un grand souvenir aux lèvres, une intelligence et un humour inimitable, une espèce d'hybride entre Jim Carrey et Dany Boon, bref un homme du futur ! Tu te cherches peut-être encore mais même si on se voit peu j'ai trouvé à travers toi une bouée de sauvetage de bonne humeur toujours à flot.

Sara, toujours à l'écoute, érudite, intègre, il faut être honnête tu remontais largement le niveau moyen du groupe biterrois ! Toujours un plaisir d'avoir des nouvelles de votre petite famille

A tous les autres aussi qui formèrent cette belle famille éphémère le temps d'un semestre, certains sont devenus des cousins dont on est toujours contents d'avoir des nouvelles, d'autres resteront des frères et sœurs. En somme une belle bande de consanguins !

Dans ce même groupe je me dois de rajouter Manu et Mimoune, mes premiers copains de Montpellier qui m'accueillaient toujours avec chaleur. Mimoune, ce caméléon adaptable, ce 4\*4 du XXIIème siècle, 50 kg de sautilllements permanents dégageant plus d'énergie que la centrale des Tricastins, toujours un plaisir d'être avec toi, même si c'est plus sécurisant en terrasse qu'en voiture. Herr Manu, une moustache, une gueule comme on dit au cinéma, notre Sarkozy à nous, mon pote de droite, une loyauté sans pareil, des vêtements irréprochables, tu es ce genre de comète de soirée qui ferait pâlir celle de Halley et sous tes airs de fanfaron je connais ce cœur sensible et toujours prêt à aider, bref un plaisir au quotidien !

J'ai aussi eu la chance de découvrir d'autres personnes en dehors du cercle médical, beaucoup m'ayant apporté une ouverture quotidienne pleine de fraîcheur.

Ma première coloc à Montpellier : Coco, cet intrépide ingénieur ayant une idée/ mn, en passe de conquérir le monde à force de « créer du lien », une gentillesse rare dans ce monde de brute, un calme olympien et un optimisme increvable, un nombre ce chlore choc à ton actif inégalable, c'est décidé je vote pour toi en 2022 ! Philippe, même si j'ai dû supporter ton inexpérience en terme de travaux pendant de longs mois, tu restes ce curieux mélange idéaliste-pragmatique, ce danseur hors pair, ce touche à tout, on aura partagé de bons et plus rudes moments et j'admire ta témérité et ta franchise, encore beaucoup à partager même si tu peux toujours courir pour que je te prête de nouveau mon Scenic. Que de bons moments partagés sous la pluie ou en week-ends avec Sonia, ses trips mystiques et autres facundades, Valoche, ses milles projets et ce rire génial, Flora et son yoga, Renaud le david Guetta de la région occitanie.

Big up à la Chaouat Connection : Martin : un bel exemple de reconversion, une capacité à se mobiliser concrètement pour les problèmes actuels, des idées plein la tête réalisées avec calme et minutie, une passion pour le ménage de retour de

rando, bref bon à marier ! Aurélié : après ta phase de stabilisation à l'arrivée, tu as pu te poser dans ta vie privée perso et professionnelle, toujours le sourire, une énergie folle qui fait plaisir à voir. Marie et Hugo : Mais quels remplaçants de luxe pour la colocation ! Adaptables dans n'importe quelle situation, vous avez trouvé un parfait équilibre de vie semble t-il et vous êtes toujours prêts à échanger vos connaissances avec les gens autour de vous. Planche, vélo, bateau, terrain, à quand l'achat d'une fusée autonome ? Simon : rencontre tardive mais heureuse, encore un shifter cycliste grimpeur qui n'a pas fini de créer du lien !

J'en viens maintenant à mes potes de Fac : La bande à Arthur, Arthur toujours lui qui aura su tenir la coloc du 10 rue Galland à bout de bras, mon compagnon de galère dans nos plans associatifs, je suis très heureux que tu en es d'ailleurs de nouveaux, toujours positif, une vraie philosophie de vie, tu sais mener ta révolution tranquille et hormis ta terrible épilepsie chronique tu restes le mec le plus fiable de ce groupe. Pierre, autrement appelé le très honorable, pas le genre de titre dont t'aurait affublé Debo face à un cutter, tu as su faire peau neuve et ce n'était pas gagné. Pour toutes nos conversations dans le bastion intégriste du CHA et ailleurs, pour cette ouverture d'esprit et cette humanité que tu caches habilement derrière un cynisme fin, tu resteras toujours ce pote avec un grand P. Clément, le sportif accompli du groupe dont la consommation de Mc Do avoisine le PIB de la Somalie, ta culture (pas seulement acquise dans le Figaro édition abonné) et ta gentillesse reste tes points forts même si ta connaissance subtile du 2 roues en a impressionné plus d'un. On aura partagé des soirées douteuses mais si c'était à refaire je signerai en double. Elie, ce coloc de rêve qui te fait voir l'huile d'olive sous un autre angle, on se rappellera ton côté guide nocturne de haute montagne effectuant des visites privées pour une privilégiée ou encore ce combat pacifique pour la cause migratoire manifesté en passant une frontière au fond du bus au Vietnam, quel courage ! Ta capacité à t'intéresser intensément à quelque chose du jour au lendemain est à mes yeux une qualité rare, reste comme t'es. Alex, Alexandre, cette forme hybride entre Francis Cabrel et Carlos, un être unique. Un charme fou, toujours le sourire, guitariste hors pair bref rien à jeter (à part ta veste doudoune..). Et puis c'est vrai que je te connaissais à peine quand je t'ai retrouvé en train d'uriner sur la table de notre salon à 22h alors forcément ça crée des liens ! Jean, le vrai chef de cette bande, qui



dirige tout en sous-main, la terreur des terrains de foot, un nouveau sport/an dans lesquels tu excelles à chaque fois, ton amabilité a quelque fois atteint des sommets (« oui Jean tu peux prendre de ton Nutella ») mais à part ton amitié avec Sofiane, ton clic-clac à Chlamydia et ce que t'as fait dans mes draps c'est toujours un plaisir de te côtoyer.

Hugo, si je devais avoir une âme sœur et bien je pense que malgré tout je ne te choisirai pas devant notre faible probabilité de survie à court terme si on reste tous les deux ! Des folles soirées truffades d'Aurillac au mauvais vin de Quechualla, j'ai rencontré un ami, un confident, un artiste (de rue), un passionné toujours passionnant. Dire qu'on a failli se faire découper le premier jour de notre voyage ça aurait été quand même un foutu gâchis !

Mes potes de Lycée maintenant, cette belle période au milieu des HLM des Vernes, même si de la distance s'est créée avec certains, j'en garde de vrais bons souvenirs à ce moment charnière de notre vie. Mathias, cette rencontre au fond d'un cours de maths a changé pas mal de chose dans ma vie et la suite n'a fait que le confirmer. Ton caractère obtus va de pair avec ta mémoire prodigieuse et tu connais maintenant bien tes vieux démons. Alors c'est vrai que quand on te ramène en soirée c'est toujours quitte ou double mais au fond de moi je me dis toujours « Banco ». Cyril un an sans se parler et 10 ans d'amitié derrière ! Tu pourrais être dans la monotonie mais tu m'impressionnes en permanence par tes nouveaux projets, tu mènes ta barque à vue et ça reflète beaucoup ce que je crois connaître de toi : un libre penseur qui sait sans cesse se renouveler. De nos folles soirées lyonnaises ou sur la colline à nos anniversaires à St andré, toujours heureux quand on arrive à faire un bout de chemin ensemble. Tanguy, ma petite travestie portuguech, tu as toujours su allier modération, calme et volupté. Toujours droit dans tes bottes un mec entier du début à la fin. Martial, après une rencontre calamiteuse, que de chemins parcourus, de russes lâchés à des abribus et de vieilles terrorisées ! Tu es toujours là quand on a besoin, un vrai pote, et je suis ravi que tes projets se développent comme tu le souhaites grâce à ta solide détermination. Gilles, électron libre avec une espèce de trait de génie associé à un brin de folie, des après-midi douteuses au stade de Mornant aux folles soirées poker à l'appartement c'est toujours un plaisir de bavarder avec toi. Guillaume, ce petit génie inarrêtable, c'est bien que tu fasses de la brasserie, j'aurai eu peur qu'un peu désœuvré tu finisses à enrichir de l'uranium pour

des oligo-monarchies ou je ne sais quel projet dans le genre alors que maintenant tu es un père de famille modèle ! Beaux souvenirs en Suède comme à Marseille. Tim ce faux calme avec toujours une punch-line à sortir, Biquette ce grand cœur sensible au nez heureusement très solide, Maxime cet homme aux talents multiples impressionnant de gentillesse, Tristan franc parler et blagues toujours au coin des lèvres, Lino une vie tumultueuse mais une amitié sincère, j'espère que ta force de caractère te permet de tenir le choc et je souhaite de toutes mes forces que ta vie prenne une tournure paisible que tu auras largement mérité. A toutes les pépites que sont aussi Damien, Victor, Marie, Violette, Cédric, Célia et tous les autres, quand vous voulez pour une nouvelle soirée Colline !

Cassandre : même si nos chemins ont divergé, tu es et resteras je pense une des personnes qui compte. On aura traversé beaucoup de moments heureux, forcément certains plus compliqués mais je me serai construit avec toi. Je te souhaite bonne route.

Vient donc logiquement dans les suites mes potes d'enfance : Benjamin que j'ai la malchance de me traîner quasiment depuis que je suis né, le tony Hawk de Mornant, le Paul Bocuse de Rioms, ce vrai hédoniste amoureux de la bonne chair, toujours une mauvaise blague à sortir, mon partenaire de pétanque, de hand et de tous les coups fourrés même si tu as une tendance à vomir sur les cousins de tes potes tu restes quand même un mec bien. Yanni, ces constructions de cabane avec des atterrissages plus ou moins contrôlés, ces tirs au couteau pendant ta période de rééducation post appendicite, le mec le plus doué pour trouver de la nourriture passé 3g dans le sang, copain de toujours et de tous les festivals en tongs ou en boots, je sens en toi le potentiel d'un jeff bezos croisé avec un hippie du Diois, bref tout un programme ! Cédric mon frère de coloc lyonnaise, de trajet en scooter avec quelques siestes bien senties, les framboises à la main et j'en passe, merci pour ces folles soirées à l'ISARA (tu n'as rien loupé à pas faire celles de médecine ce n'était pas du même calibre), une culture incroyablement large, fan des armes à feu, tu es sûrement le colon le plus cool que je connaisse ! Camille, bilingue depuis ton plus jeune âge (« Hello I have Camille »), ces premières soirées à Missillieux en after du lac de la Madone, cet arrière gauche inarrêtable, un esprit de gentilhomme dans un

corps de viking, tu aurais pu devenir le Bernard Madoff des monts du lyonnais mais tu as su prendre le bon chemin en fondant une famille et ton talent pour jouer de l'appeau n'a d'égal que ta bonne humeur et ton optimisme. Manu, notre homme des bois, mon petit Tarbais, ce tempérament nazi des montagnes reflète un véritable amour de la nature que tu n'hésites pas à partager et même si tu n'hésites pas à dépouiller une montagne de son génépi séculaire en t'achetant bonne conscience en te disant que personne ne l'aurait fait, tu fais partie des rares personnes dans mon entourage qui vont au bout de leurs convictions. Edouard, le paysan du XXII ème siècle, toujours motivé pour une soirée au terrain, d'un dynamisme à tout épreuve, toujours un plaisir de te voir même si c'est trop peu. A ce groupe d'enfance, je ne peux oublier les rajouts au fil du temps, Pauline, sergent Ferrez, tu m'as fait découvrir que l'Alsace sommeillait en chacun de nous, une capacité de jeun à tout épreuve, une insensibilité au soleil bref toujours un plaisir de faire équipe avec toi. Océane, tu as le courage de supporter Ben et pour ça tu mériterais la croix de guerre, toujours à l'écoute avec une belle lecture de l'humain et un tir de palais inimitable qui fait frémir les plus valeureux. Sophie, une belle rencontre grâce à Camille, vous avez su franchir le pas difficile du départ et vous le réussissez avec brio. Encore bravo pour ton talent de découverte au b\*\*\* ou c\*\*\*\*\* du mariage ! Clothilde, étrange croisement d'une africaine et d'une niçoise, sachant que tu parles 10 fois plus que ton mec ça permet au moins d'équilibrer vers une moyenne acceptable, très heureux que tu reviennes en métropole !

#### Et pour finir ma famille :

A mes grands parents paternels, Joseph dont j'ai le souvenir d'un sourire ineffaçable sur ses genoux au Maperoux et Jeanne qui au fil des années s'est avérée être de plus en plus franche avec toujours ce sens aigu du propos et cet intérêt pour le monde qui l'entoure. Les souvenirs des repas de chasse à lire des BD restent pour moi une merveilleuse une époque.

A mon grand père maternel, Georges, un homme je pense en avance sur sa génération, un esprit libre avec une réelle ouverture d'esprit et des projets qui fourmillaient en permanence (scooter, croisière.). Tu es resté fort et plein de panache jusqu'au bout et tu es et resteras un modèle de vie pour moi.

Mamie kiki, une gentillesse à toute épreuve, une énergie folle que tu sais nous transmettre au quotidien, tu as su transmettre à tes enfants et petits enfants tout l'amour que tu n'avais pas forcément eu dans ton enfance et c'est toujours un plaisir de passer pour le 4h !

Manu, mon parrain, ton calme et ton sérieux sont toujours impressionnants ! tu as toujours été là pour de nombreux approvisionnements sur nos festivals et autres soirées et je sais que cette bonne humeur permanente révèle aussi une grande humanité. Christine, bravo pour la gestion de toute la famille à la ferme, c'est beaucoup de courage ! Gilles, véritable érudit toujours prêt à aider, Regis, M. le maire, jamais bien loin d'un bateau ou de la mairie, Martine véritable globe-trotteuse toujours intéressée par ce qui se passe autour de toi. Toujours un plaisir de discuter avec vous.

Robert et Hélène pour tous ces bons moments chaleureux à Rochefort, vous avez bien mérité une retraite paisible chez vous ou en camping-car. Bernard et Marie-claude, merci pour les séjours en Corse ou à Serraval, pour les après-midis chez vous quand nous étions enfants. Je sais que vous êtes des gens empathiques et intelligents, j'espère que vous saurez surmonter les difficultés personnelles car ce lien unique qui nous unis tous peut résister à tous les défis

Mes cousins et cousines maternels : Geoffrey et nos grandes après-midis à la ferme qui étaient toujours un plaisir, Jérémy qui reprend la ferme avec passion, Anaïs notre petite clubbeuse nationale, Emilie toujours le sourire, Stéphanie, une sensibilité forte qui témoigne d'une grande humanité, Christophe, une vie à l'étranger qui colle bien à ton tempérament de globe-trotteur.

Mes cousins et cousines paternels : Charlène, qu'il est loin le temps où vous écoutiez du reggae pendant les fêtes à la salle de St Martin avec Lyne, tu as maintenant une merveilleuse famille et tes principes restent entiers. Jean-baptiste, toujours le sourire, amateur de bonne chair, tu as toi aussi maintenant une belle famille qui grandit et je suis très heureux que tu reprennes le flambeau du Maperoux. Jérôme, j'espère que toi et ta famille vous portez bien.

Carine, ma marraine préférée ! Toujours là pour me faire découvrir des choses nouvelles, le parc Astérix avec les quelques cm manquants, la Beuze, véritable film

d'auteur, j'ai grandi aussi grâce à tous ces bons moments avec toi et je sais qu'il y en aura encore plein d'autres. Tu es une personne d'une qualité d'écoute rare. Daniel, une force de caractère qui s'assagit avec le temps, toujours ravi d'échanger avec toi sur des sujets de société. Malissia, la grande de la famille, je sais que trouveras ta place dans ce monde que ça soit en médecine ou ailleurs tu réussiras j'en suis sûr. Séréna, tu as une intelligence rare et ta progression et ta maturité m'impressionnent, je m'excuse d'être un parrain aussi peu présent mais on va se rattraper promis ! Isis, petite trublionne avec un sourire plus grand qu'elle, tu n'es jamais à court de blague et cette bonne humeur fait plaisir à voir.

Ma famille proche que j'aime par-dessus tout qui a été là depuis le début dans les moments difficiles comme dans les joies incommensurables :

Pierre, j'ai la chance de te connaître, ta polyvalence et ta vitalité dans les choix que tu fais m'impressionnent, tu as cette capacité rare de t'adapter à beaucoup d'environnements et sais gérer tes démons avec beaucoup de calme, tes projets réussissent un par un et ce n'est pas dû à la chance, bref ton seul défaut c'est ta barbe taillée à la va-vite il faut être honnête ! Lyne, ma grande sœur, un modèle de vie, un amour de l'autre qui ne t'empêche pas de dire les choses, une intelligence dans tous les domaines. Tu as toujours été là pour porter à bout de bras ton gros petit frère au propre comme au figuré et même en cherchant bien (et surtout depuis que Norbert a disparu) je ne te trouve aucun défaut. Maëlys, la chtiote qui a bien bien grandi, il est loin le temps où tu me rendais fou en me tirant la langue, toujours de bonne humeur, tu m'impressionnes surtout par ta maturité. Tout se passe toujours avec facilité : tes études, ta vie à Budapest, ta coloc. On se ressemble trait pour trait sur énormément de points même en couple on est nul tout pareil (bon ok je suis peut-être pire que toi), très fier d'être ton grand frère ! Papa, j'ai essayé de prendre de toi ton calme, ta patience (sauf pour les devoirs de maths de Maëlys), ta persévérance (les 18 interventions sur les lampadaires qui ont fini par payer), ton amour de la nature, tes idéaux moraux (les nettoyages de printemps et engagement à la mairie entre autre), ta conception d'une vie simple (« les vacances on est heureux deux fois : quand on part et quand on revient »). Tu es mon phare de sérénité qui me guide par gros grain comme par temps clair. Maman, de toi j'ai voulu puiser dans ta force de caractère bien que certaines fois quelques peu malaisantes (« appelez-moi votre responsable »), ton humanité et engagement associatif, ta manière de gérer les problèmes avec tact et fermeté, l'amour inconditionnel pour tes proches, cette vitalité surhumaine hormis les quelques gibertades. Tu es cette lionne qui vit dans mon cœur à chaque instant.

ABBREVIATIONS.....	30
BACKGROUND .....	31
METHOD.....	33
Bestdose software .....	33
Design .....	34
Participants and study sites .....	34
Table 1 Inclusion and exclusion criteria .....	35
Objectives : .....	36
Outcomes .....	37
Table 2. Primary, secondary and tertiary study outcomes .....	37
Study process:.....	38
Pharmacokinetic samples .....	39
Table 3 Descriptive table of the patient pathway.....	40
Ethics .....	41
Data collection and safety monitoring.....	41
Statistical design and analysis approach.....	42
Population pharmacokinetic analysis ( <i>Figures 2-5</i> ) .....	42
Statistical analysis .....	45
Sample size and estimated duration of study : .....	45
Statistical analysis plan.....	46
DISCUSSION .....	48
CONCLUSIONS.....	50
BIBLIOGRAPHIE .....	51
APPENDIX .....	54
Figure 1. Flow chart .....	54
Table 4 baseline patients characteristics .....	55
Table 5. Primary site of infection .....	56
Table 6. Organisms identified.....	57
Table 7. Reporting of Primary, secondary and tertiary study outcomes .....	59
Table 8 . Summary of adverse events and protocol deviations .....	60

## ABBREVIATIONS

- ICU : Intensive Care Unit
- TDM : Therapeutic Drug Monitoring
- PK/PD : pharmacokinetic/pharmacodynamic
- Cmax : amikacin peak concentration
- Cmin : amikacin trough concentration
- AUC : area under curve
- MIC : minimal inhibition concentration of a bacteria for amikacin
- EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- ANSM : French national drug safety agency
- RRT : renal replacement therapy
- MV : mechanical ventilation
- AKI : acute kidney disease
- *KDIGO* : Kidney Disease Improving Global Outcomes



## BACKGROUND

Despite numerous therapeutic innovations, sepsis continues to be associated with high morbidity and mortality, length of hospital stay and high costs. Antibiotic dosing optimisation is a key element in the management of sepsis to ensure therapeutic antimicrobial concentrations.<sup>1</sup>

Critically ill patients represent a population at risk of inappropriate antibiotics dosing due to the numerous pharmacokinetic alterations induced by sepsis<sup>2</sup>. Antibiotic plasma underdosing correlates with the risk of therapeutic failure and provides a basis for bacterial resistance<sup>3</sup>.

Aminoglycosides are recommended and frequently used as part of the empirical antibiotic treatment of septic shock in combination with beta-lactams<sup>4</sup>. The use of amikacin remains essential in particular in a high prevalence of multidrug-resistant bacteria setting where it may be the only effective agent administered<sup>5</sup>. Although being used for decades, the optimal dosages of aminoglycosides remain uncertain in the critically ill population. Administration of conventional aminoglycoside dosages is frequently associated with plasma underexposure in intensive care unit (ICU)<sup>6–8</sup>. Higher dosages appear to be necessary to achieve therapeutic targets in this population but potentially expose to the risk of nephrotoxicity and ototoxicity due to excessively high trough concentrations<sup>9,10</sup>.

Therefore, means of optimising the administration of aminoglycosides due to their narrow therapeutic index, are a priority.

However, individualized dosage adjustment is a tedious, time-consuming and post-hoc task. A computerized approach using dedicated software that can integrate in their algorithm the different variables affecting aminoglycoside pharmacokinetics such as weight, renal function or age could allow a more precise dosage adaptation<sup>11</sup>. Until recently, very few studies have focused on individualized and computerized dosage adaptation to optimize antibiotic treatment in ICU patients<sup>12–18</sup>. Given the

wide inter- or intra-individual variability observed in this population, determining the appropriate dosing regimen at bedside relies on a daily bet when prescribing antibiotics. The objective of pharmacokinetic (PK) software is to adjust the prescribed dose taking into account all factors affecting drug PK in order to recommend the optimal dosing regimen.

The last decade has seen the emergence of a strong desire for personalised antibiotic treatment for critically ill patients <sup>2,3,19-21</sup>. For amikacin, PK/pharmacodynamics (PD) models have been developed in order to consider inter-individual variability as well as possible, but with limited use until now <sup>22</sup>. The value of therapeutic drug monitoring (TDM) and individualisation of antibiotics in ICU has been assessed from a medico-economic point of view <sup>23</sup>.

To date, only one randomized controlled study has been carried out to compare the use of a software-based TDM to standard of care <sup>24</sup>. This study in non-critically ill patients showed a better clinical response and less discontinuation of voriconazole when voriconazole was used with TDM allowing personalised antimicrobial dosing.

Despite the small amount of scientific data, experts agree on the absolute necessity to develop TDM and personalised antimicrobial dosing in critically ill patients <sup>21</sup>.

In order to develop such approach, personalized antibiotic dosing software should be directly available at bedside of every critically ill patient without requiring advanced knowledge of pharmacometrics to be implemented in the daily practice.

We therefore set out to design a pilot randomized controlled trial, the AminoBestDose study, comparing amikacin dose optimisation using at bedside a Bayesian, non-parametric TDM software to usual care in ICU patients.

## METHOD

### Bestdose software

We will be using BestDose software (BestDose software™, Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, Los Angeles, USA). The algorithm calculates the required dose of amikacin based on weight, renal function as measured by creatinine clearance and whether renal replacement therapy (RRT) is applied. The software consists of 4 specific components:

- a) The mathematical structural model describing the pharmacokinetics of amikacin (two-compartment approach).
- b) The probability density of the set of pharmacokinetic parameters serving as the "a priori" Bayesian information developed with the data from more than 3000 adult patients treated with amikacin for supposed or proven bacterial infections of various severity levels.
- c) The "past" patient file containing details of the dose administered, the plasma concentrations obtained after the first dose and changes in the different variables involved, such as weight and kidney function.
- d) The "future" patient file containing the targeted amikacin PK/PD targets and the optimal dosing regimen predicted by the software according to the pharmacokinetic parameters estimated for the individual.

Each addition of new data on the patient would change the probability density of the set of PK parameters to get as close as possible to the clinical situation encountered. It is this continuous improvement that is the strength of the Bayesian model.

This software has already proven to be effective in different settings. It has been used in fields as broad as pediatrics and geriatrics as well as in immunocompromised patients<sup>14-17</sup>. It has also been used for some antibiotics such as meropenem or piperacillin to treat critically ill patients<sup>13,18</sup>.

## Design

This is a « Proof of concept", interventional, single centre, randomized, controlled, open-label, two parallel arms study comparing a PK optimized amikacin prescription using the BestDose™ software to usual care.

## Participants and study sites

This study will enrol ICU patients fulfilling the protocol-defined inclusion and exclusion criteria in Table 1. the flow diagram is described in figure 1 in the appendix

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

---

Criteria for inclusion:

- Age  $\geq 18$  years old
- Patient with septic shock according to the new definitions of the international recommendations "SEPSIS-3" within 24 hours prior to inclusion regardless of the source of infection [19]<sup>25</sup>.
- First dose of amikacin administered in the last 22 hours prior to enrolment
- Expected duration of amikacin treatment  $\geq 2$  doses
- Monitoring of amikacin plasma concentrations available
- Informed consent signed by the patient or trusted person, failing that by a relative or by emergency procedure

Criteria for non-inclusion :

- Refusal of Consent
  - Patient under guardianship or curatorship
  - Contraindication or allergy to amikacin treatment
  - Parturient or breastfeeding
  - Estimated survival  $< 48$  hours
  - Patient being included in another randomized interventional study with a survival outcome as one of the objectives
-

## Objectives :

### Main objective

To compare, in ICU patients with septic shock, efficacy of dose adaptation based on a Bayesian PK modelling algorithm guided by TDM of amikacin to standard of care after the first dose of amikacin administered.

### Secondary Objectives

A. To compare the safety of dose adaptation between the two groups (titration based on a Bayesian PK modelling algorithm guided by monitoring of plasma amikacin concentrations vs. standard management) after the first dose of amikacin.

B. To compare efficacy of dose adaptation between the two groups after administration of a possible 3rd dose of amikacin.

C. To compare the safety of dose adaptation between the two groups after administration of a possible 3rd dose of amikacin.

D. To compare the impact of dose adaptation on clinical and microbiological recovery between the two groups.

E. To compare the impact of dose adaptation on organ failure and mortality at D28 between the two groups.

F. To compare efficacy of dose titration between the two groups by considering other PK / PD targets: (1) C<sub>max</sub> / MIC (minimum inhibitory concentration), (2) C<sub>min</sub>, and (3) AUC / MIC (area under the curve).

G. To compare the renal tolerance of aminoglycosides between the two groups.

H. To develop a sample specimen collection to evaluate different pharmacodynamic targets (antibiofilmogram).

## Outcomes

The outcomes are described in Table 2

Table 2. Primary, secondary and tertiary study outcomes

---

### **Primary outcome**

- Proportion of patients achieving the targeted amikacin C<sub>max</sub> (between 60 and 80 mg/L according to ANSM recommendations) after administration of the 2nd dose.

### **Secondary outcomes**

- Proportion of patients in each group with minimum residual target concentrations (C<sub>min</sub>) as defined by ANSM recommendations after the second dose of amikacin.
- Clinical and microbiological cure as defined by the Test of Cure (TOC) at the end of treatment and at D7.
- proportion of patients achieving AUC/MIC > 75 mg.h/L
- Proportion of patients scoring 1, 2 or 3 on the KDIGO classification of acute renal failure.
- Proportion of patients who received renal replacement therapy.

### **Tertiary outcomes**

- Number of renal replacement therapy free-days, vasopressors free-days, mechanical ventilation free-days and vital status at D28.
-

## Study process:

Table 3 summarizes the patient pathway during the study.

Participants admitted to ICU for severe sepsis or septic shock and receiving antibiotic treatment with amikacin will be eligible for this study after checking the inclusion and non-inclusion criteria. After administration of the first dose of amikacin as determined by the physician in charge of the patient, participants will be randomized in a 1:1 ratio in one of the next two arms for further amikacin treatment through the RedCap software, which is enabled and validated for this operation.

In the control arm, the dosage and timing of the second dose of amikacin will be determined by the physician in charge of the patient according to the recommendations of the ANSM.<sup>26</sup> Monitoring of plasma concentrations will be performed according to usual practice.

In the interventional arm, the dosage and timing of the second dose of amikacin will be determined by individualized optimization using BestDose software

Monitoring of plasma concentrations will be performed according to usual practices except for the performance of a dosage 6 to 12 hours after the injection in order to predict trough concentrations (C<sub>min</sub>). This assessment will then be confirmed by measuring the C<sub>min</sub> at the predicted time. Dosage adjustment will aim to achieve a maximum concentration/MIC  $\geq 8$  target associated with clinical cure <sup>27</sup>. The MIC value considered will be the MIC (E-test) value of the pathogen involved when available, otherwise the critical MIC value according to EUCAST will be taken into consideration.

The individual dosage optimization with the help of the software will be performed by a doctor or pharmacist which has developed an expertise in pharmacokinetic modelling and who will not be in charge of the patient.



## Pharmacokinetic samples

Amikacin determinations will be carried out according to the service routine in the control arm, i.e. one peak and then one or more residuals until a sufficiently low concentration is obtained to allow safe re-injection.

In the interventional arm, a peak dosage will be carried out then an intermediate dosage (between 6 and 18 hours after injection) of the dosing to model the prediction of the exact time allowing a new injection. As a safety measure, a new dosage is then carried out at the predicted time to ensure the real possibility of reinjection.

For each patient in the study, bacteriological samples will be taken in order to identify the germ responsible for sepsis and to measure its MIC. These germs will also be kept for bacterial biofilm analysis.

Table 3 Descriptive table of the patient pathway.

Interventions specific to the study (not part of the patient's usual management) are indicated by an asterisk "\*". What is added to usual management is highlighted in blue; usual management is indicated by the items not highlighted. The symbol "α" indicates that these procedures may not take place on D0 but at a delayed time in the event of emergency consent.

	Vinc	2 <sup>nd</sup> amikacin dose	3 <sup>rd</sup> amikacin dose	Treatment end	VD7	Vend
Time frame	J0	H0-D3	D3-D6	D3-D6	D7 (± 1D)	D28 (± 7D)
Consultation	✗			✗	✗	✗
Validation of eligibility criteria	✗					
Information form presentation	✗ <sup>α</sup>					
Informed Consent	✗ <sup>α</sup>					
Signature of consent form	✗ <sup>α</sup>					
General enquiries	✗ <sup>α</sup>					
Randomization	✗					
Blood sampling and pharmacological dosage		✗	✗			
Test of Cure				✗	✗	
After the first dose of amikacin, dosing and timing of administration determined by BestDose software (Interventional group only)		✗*	✗*			
Clinical Outcome						✗
Adverse Event Reporting	✗	✗	✗	✗	✗	✗

## Ethics

The present study was approved by the scientific committee of Nimes University hospital prior to its launch and by the ethics committee CPP SUD MEDITERRANEE IV (clinical trial NCT04178148). In addition, every patient must sign a consent form prior to enrolment into the study. Considering the studied population of critically ill patients, with frequent impairment of cognitive abilities, inability to obtain consent is likely to occur under such circumstances. Thus, an emergency consent with information given to the family and the possibility of subsequent withdrawal according to the patient's wishes has been approved by the ethics committee.

## Data collection and safety monitoring

Trained staff will collect data and information will be entered into a web-based clinical trial database system (Redcap). Information to be collected on the case report form is outlined in Tables 4 to 8 in appendix. Patient data are anonymized to avoid any breach of medical confidentiality. Only authorized research staff will have access to identified data for data control monitoring. A study monitor from the coordinating centre will visit study site on several occasions during the recruitment phase, in accordance with the Monitoring Plan. This will ensure that the study is conducted according to the protocol, Good Clinical Practice guidelines and regulatory requirements. These monitoring visits will include, but will not be limited to, review of the following aspects: 1. Adherence to the protocol including consistency with inclusion and exclusion criteria; 2. The completeness and accuracy of the CRFs and source documentation; 3. Patient recruitment; 4. Adverse event documentation and reporting; 5. Compliance with the study assigned optimization method

The central coordinating centre team will conduct regular remote monitoring on the web-based database by applying validation and consistency rules and with regular data cleaning to ensure the integrity of the study data. A data and safety monitoring committee independent from principal investigators will perform an ongoing review of study outcomes and all adverse reactions at predetermined intervals during the

study. The DSMC will also analyse amikacin dosing and time of administration recommended by BestDose software in order to detect any consequent dysfunctions of the software that may compromise patient safety. The DSMC will review interim analyses of outcome data and recommend to the Study Management Committee whether the study needs to be changed or terminated based on these analyses.

## Statistical design and analysis approach

### Population pharmacokinetic analysis (*Figures 2-5*)

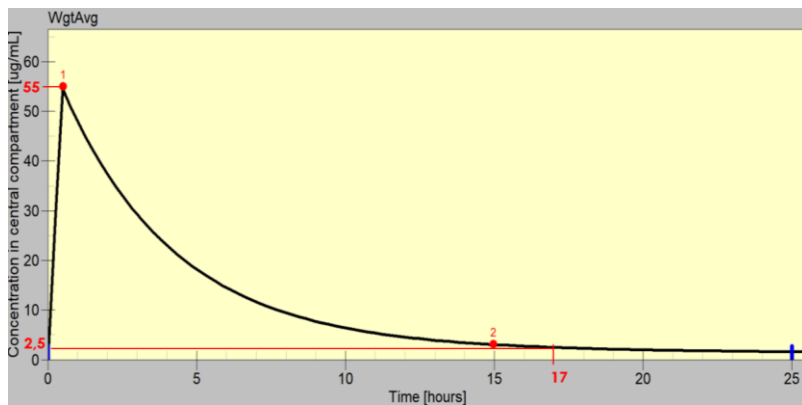
For patients in the interventional arm, we will model future planned doses using the implementation of renal function values, adjusted body weight, age and sex, and amikacin concentrations measured according to the protocol described above.

The BestDose<sup>TM</sup> algorithm uses the Bayesian posterior model for an individual patient obtained after each concentration is measured. The software finds the dose that minimizes the mean weighted squared error between the concentrations predicted by each of the support points in the posterior model and the desired target (C<sub>max</sub> in our case). We will continue the standard practice of attempting to obtain trough concentrations, from which we will generate posterior models and determine the estimated attainment of targeted trough amikacin concentration for re-injection (figure 2). As each new concentration will be obtained from a patient, we will use it and all prior concentrations and dosage history to regenerate the patient's updated Bayesian posterior model, estimate C<sub>max</sub>, and calculate the next dosing regimen.

The target C<sub>max</sub> concentration of 8 to 10 times the MIC will be considered. As predictions will be performed at the early phase of sepsis, it is likely that MIC will be unknown at time of modelling. In this condition, the worse case scenario will be applied, i.e the highest MIC observed for amikacin susceptible strains according to EUCAST <sup>28</sup>. As a result, considering an MIC of 8 mg/L based on EUCAST data, a C<sub>max</sub> between 60 and 80 mg/L will be targeted (figure 3)

Throughout the modelling process, covariates affecting amikacin PK (weight, renal function) will be updated throughout amikacin therapy to remain as reliable as possible and take into account inter-occasion variability.

In addition, the consistency of the data will be checked throughout the procedure by one of the PK expert carrying out the modelling in order to correct any possible input error, to guarantee the validity of modelling process or to approve outlier proposed by the software. (figure 4 and 5)



*Figure 2 : estimation of a  $C_{min}$  allowing for reinjection*

IV option 4 - Control Central Compt. Conc. at Chosen Time after Dose

Low bound High bound

Dose interval  hours  hours

Target concentration  ug/mL

Target time  hours

Dose interval  hours

Infusion duration  hours

Number of days in regimen  days

Date of first planned dose

Figure 3 : selection of parameters for the next dose

Area under t							
Dose #	Date	Time - Rout	Dose [mg]	Central AUC [ug/mL]	Total AUC [ug/mL]	Peripheral AUC [mg/kg]	Total AUC [mg/kg]
1	02/13/18	13:17 - IV	1600.0000	244.7169	244.7169	75.9099	75.9099
Planning Fu				25 mg/kg			
Route				IV Option 4 -			
Goal 1				75.00 [ug/mL]			
Time 1				0.50 [hours]			
ObjFunc				3.5456 AUC 626.48			
Dose #	Date	Time	Dose [mg]	AUC [ug/mL]	Total AUC [ug/mL]	AUC [mg/kg]	Total AUC [mg/kg]
1	02/14/18	06:09	2133.5403	380.5436	626.4801	252.0554	330.5490
Goal #				33 mg/kg			
Time [h]				0.50			
Goal				75.00			
WgtAvg				75.00			
Diff				0.00			
Future Sum							
Central Co				Peripheral			
Mean	Max	Min	Last Value	Mean	Max	Min	Last Value
16.43	75.00	3.30	10.53	11.66			

Figure 4 : BestDose™ suggested dose of amikacin to achieve a targeted plasma Cmax of 75 mg/L

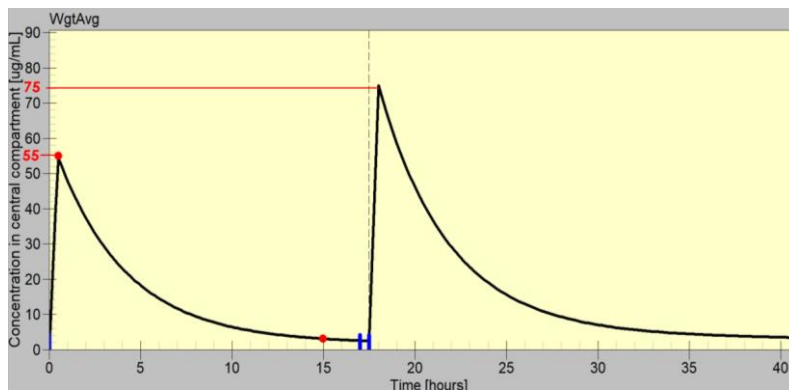


Figure 5 : Predicted concentration time profile after the 2<sup>nd</sup> dose

### Statistical analysis

#### Sample size and estimated duration of study :

The sample size was estimated based on data from the literature reporting a proportion of 60% ICU patients exhibiting amikacin plasma concentrations in the approved therapeutic range of 60-80 mg/L <sup>7,10</sup>.

In order to demonstrate a 20% difference estimated to be clinically relevant, a number of 108 patients per group is required considering a significance level of 5% and a power of 90%. To account for the 20% lost to follow-up and exclusion (absence of 2<sup>nd</sup> dose), a total number of 260 patients will be included and allocated to one of the two study arms.

Inclusions will be made over an expected period of 18 months from the first inclusion. An inclusion rate of 14 patients per month on the three units is envisaged.

Estimates are based on a rate of 1200 patients admitted per year on the three ICUs (46 beds), i.e. 1800 patients over an 18-month period, with an estimated prevalence of admission to intensive care units for sepsis (SIRS +  $\Delta$ SOFA  $\geq$ 2) of 40%, and an incidence of amikacin treatment of 80% in these patients.

## Statistical analysis plan

### *Description of the population included, and the main parameters studied*

Analyses will be conducted on an Intention to Treat (ITT) analysis data set. The ITT data set will include all randomized study participants regardless of their compliance with the rules of the study and excluding data for which consent is either not obtained, not approved for use by the relevant human research ethics committee or is withdrawn. The ITT data set will be used for the analyses of all primary, secondary outcomes.

The flow of patients through the trial will be displayed in a CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials) diagram <sup>29</sup>.

The report will include the number of screened patients who met study inclusion criteria, the number of patients who were included and reasons for exclusion of non-included patients.

Description of the baseline characteristics will be presented by treatment group. Discrete variables will be summarized by frequencies and percentages. Percentages will be calculated according to the number of patients for whom data are available. Continuous variables will be summarized using mean and standard deviation (SD), and median and interquartile range (Q1-Q3).

### *Analysis of the primary endpoint*

The primary aim of this study is to compare the effects of dose optimization using the Bayesian BestDose™ software versus standard care on PK/PD target attainment after the second dose of amikacin.

The primary endpoint is the proportion of patients achieving the targeted amikacin C<sub>max</sub> (between 60 and 80 mg/L according to ANSM recommendations) after administration of the 2nd dose. Comparisons will be performed using a Chi-2 test.

### *Analysis of Secondary Judgement Criteria*

The analysis of the secondary endpoints (qualitative criteria, endpoints A, B, C, D, F and G) will be carried out using the same methodology as the analysis of the primary endpoint.

The analysis of the secondary endpoint E will be performed by survival analysis of time to death or event. The analysis will be censored at Day 28 or at the time when the patient was last known to be alive, whichever occurs earlier. A Kaplan-Meier plot



will be used to describe survival rates and derive median and quartiles of time to death. Differences in survival will be tested using a Cox model and reported as hazard ratios (HR).

#### *Consideration of potential co-factors*

Since the study is a randomized controlled trial, confounding factors are addressed by design. Adjusted analyses will be performed if clinically relevant differences in the initial comparison of the groups are identified.

#### *Anticipated Level of Significance*

A difference will be considered statistically significant when the significance level of the test is less than or equal to 0.05.

#### *Method of accounting for missing, unused or invalid data*

There is no method for replacing missing data for the different qualitative or quantitative study endpoints. For survival criteria, if a patient is lost to follow-up without having presented the event, the patient will be considered censored as the date of the last available data.

## DISCUSSION

This study is based on an innovative approach to optimize aminoglycoside antibiotic treatment using prescription software that allows individualization of dosage adjustments according to each patient's variables. In example, it has been shown to adequately predict the pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with a wide range of renal functions <sup>18</sup>. Similarly, a previously published study has shown that individualized piperacillin regimens for the most severely ill patients can be implemented to achieve a target serum piperacillin concentration using Bayesian BestDose™ software <sup>13</sup>. This approach is also used in other populations including immunocompromised patients where it has been effective in predicting serum concentrations of voriconazole despite large variations in concentration and inter-individual variability <sup>16</sup>. It has also been demonstrated to be useful in pediatrics <sup>14,15</sup> and in geriatrics to optimise vancomycin concentrations for long-term treatment <sup>17</sup>. Other Bayesian models are developing with good results in the use of complex antibiotics such as vancomycin <sup>30</sup> but the BestDose™ software remains the one for which we have the most scientific experience. This background explains the choice of this software for our study.

Dosage adaptation of patients in septic shock currently receiving aminoglycoside treatment is based on the assessment of the doctor in charge of the patient. This does not take into consideration the inter-individual PK variability or the different co-variables affecting amikacin PK. Dosage adjustment using a complex algorithm that can integrate the specificities of each patient and refine the dosage regimen by individualizing prescriptions would make it possible to respond to a problem frequently encountered in clinical practice and representing a major public health issue, namely the proper use of antibiotics. This is crucial in a population at high risk of death and at high risk of multi-resistant germs infections. Bacterial resistance is promoted by antibiotic under-exposure through selection of resistant mutants. Optimisation of aminoglycoside dosages is therefore urgently required, and the use of prescription aid software seems an extremely promising approach.

As a reminder, the main aim of the present study is to evaluate individually whether the plasma concentration of amikacin after the second dose is within the therapeutic targeted range defined by the ANSM recommendations in order to obtain optimal

efficacy of this major antibiotic. Indeed, the efficacy of this key antibiotic in the management of septic shock, recommended by international experts <sup>4,27</sup>, is related to the maximum plasma concentration obtained 30 minutes after the end of administration. Its maximum therapeutic effect is reached at a C<sub>max</sub> above the MIC ratio greater than 8 to 10, i.e., an initial concentration between 60 and 80 mg/L until the MIC of the bacterium in question is obtained <sup>26</sup>. The choice of this criterion therefore seems strong in the literature. Although this criterion is certainly an intermediate one, its use is justified in this proof-of-concept study because, on the one hand, it is well correlated with clinical and microbiological cure <sup>6,7,9,10,31</sup>, and on the other hand, it's a pragmatic approach as it represents the only criterion available in routine practice. Because of the daily uncertainty of obtaining adequate amikacin concentrations due to the high inter-individual variability of amikacin and the risk of therapeutic failure or delay in the event of inadequate plasma concentrations <sup>7-10,31</sup>, having a tool to assist with dosing adjustment is of paramount importance and should be easily implemented on a daily basis at bedside.

There are, however, some limitations to our study. Firstly, the PK model derived from BestDose™ has been developed from patients with all degrees of severity and therefore some of them are far away from ICU patients. However, the nonparametric Bayesian approach should allow us to overcome this problem. Indeed this model allows estimating adequately parameters from outlier patients by taking into account the observed data from the included patient. These variables are then no longer a burden of doubt, but on the opposite become strength to improve the individualization of amikacin dosing regimen. The prospective nature of the model implies that one of the experts in PK has to be available for modelling purposes. The theoretical risk is therefore that it will not be possible to include all consecutive patients. However, this restriction reflects the reality in the field and will appear in the flow chart.

## CONCLUSIONS

Despite clear recommendations on the maximum amikacin concentrations needed in septic shock, too many patients remain off target with potentially direct consequences on the treatment of this disorder.

To our knowledge, our study is the first randomized prospective study to compare a classical approach to a software and Bayesian optimization of amikacin dosing using the pharmacokinetic characteristics of the molecule and the pharmacodynamic variations of each patient.

This study is therefore only the first step towards personalised management of most anti-infectious drugs in ICU patients as we plan to develop different models in order to cover the most frequently used antibiotics in septic shock.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
2. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-851; quiz 859. doi:10.1097/CCM.0b013e3181961bff
3. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;58(8):1072-1083. doi:10.1093/cid/ciu027
4. Bretonnière C, Leone M, Milési C, et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med.* 2015;41(7):1181-1196. doi:10.1007/s00134-015-3853-7
5. Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, et al. Evaluation of the Synergy of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Meropenem, Amikacin, Aztreonam, Colistin, or Fosfomycin against Well-Characterized Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8). doi:10.1128/AAC.00779-19
6. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-99. doi:10.1093/infdis/155.1.93
7. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):998-1005. doi:10.1007/s00134-014-3276-x
8. 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. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.02.009
9. Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R53. doi:10.1186/cc8945
10. 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. doi:10.1093/jac/dkv291
11. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(5):500-503. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018

12. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):9-22. doi:10.1007/s40262-012-0020-y
13. Felton TW, Roberts JA, Lodise TP, et al. Individualization of piperacillin dosing for critically ill patients: dosing software to optimize antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):4094-4102. doi:10.1128/AAC.02664-14
14. Neely M, Philippe M, Rushing T, et al. Accurately Achieving Target Busulfan Exposure in Children and Adolescents With Very Limited Sampling and the BestDose Software. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):332-342. doi:10.1097/FTD.0000000000000276
15. Neely M, Margol A, Fu X, et al. Achieving target voriconazole concentrations more accurately in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3090-3097. doi:10.1128/AAC.00032-15
16. Hope WW, Vanguilder M, Donnelly JP, et al. Software for dosage individualization of voriconazole for immunocompromised patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1888-1894. doi:10.1128/AAC.02025-12
17. Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under the Curve? A Clinical Study in Elderly Patients. *Ther Drug Monit*. 2017;39(1):83-87. doi:10.1097/FTD.0000000000000359
18. Mathew SK, Mathew BS, Neely MN, et al. A Nonparametric Pharmacokinetic Approach to Determine the Optimal Dosing Regimen for 30-Minute and 3-Hour Meropenem Infusions in Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):593-599. doi:10.1097/FTD.0000000000000323
19. on behalf of the Infection Section for the European Society of Intensive Care Medicine, the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Critically Ill Patients Study Group of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Tängdén T, Ramos Martín V, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med*. 2017;43(7):1021-1032. doi:10.1007/s00134-017-4780-6
20. Roberts JA, Roger C, De Waele JJ. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):715-718. doi:10.1007/s00134-019-05522-3
21. Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1

22. Smith CR, Lipsky JJ, Lietman PS. Relationship between aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15(6):780-782. doi:10.1128/aac.15.6.780
23. van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit.* 1999;21(1):63-73. doi:10.1097/00007691-199902000-00010
24. Park WB, Kim N-H, Kim K-H, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55(8):1080-1087. doi:10.1093/cid/cis599
25. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762. doi:10.1001/jama.2016.0288
26. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.
27. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
28. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST guidelines for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2018.
29. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340(mar23 1):c332-c332. doi:10.1136/bmj.c332
30. Berthaud R, Benaboud S, Hirt D, et al. Early Bayesian Dose Adjustment of Vancomycin Continuous Infusion in Children: a Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* Published online October 7, 2019. doi:10.1128/AAC.01102-19
31. 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. doi:10.1186/s13613-016-0211-z

# APPENDIX

Figure 1. Flow chart

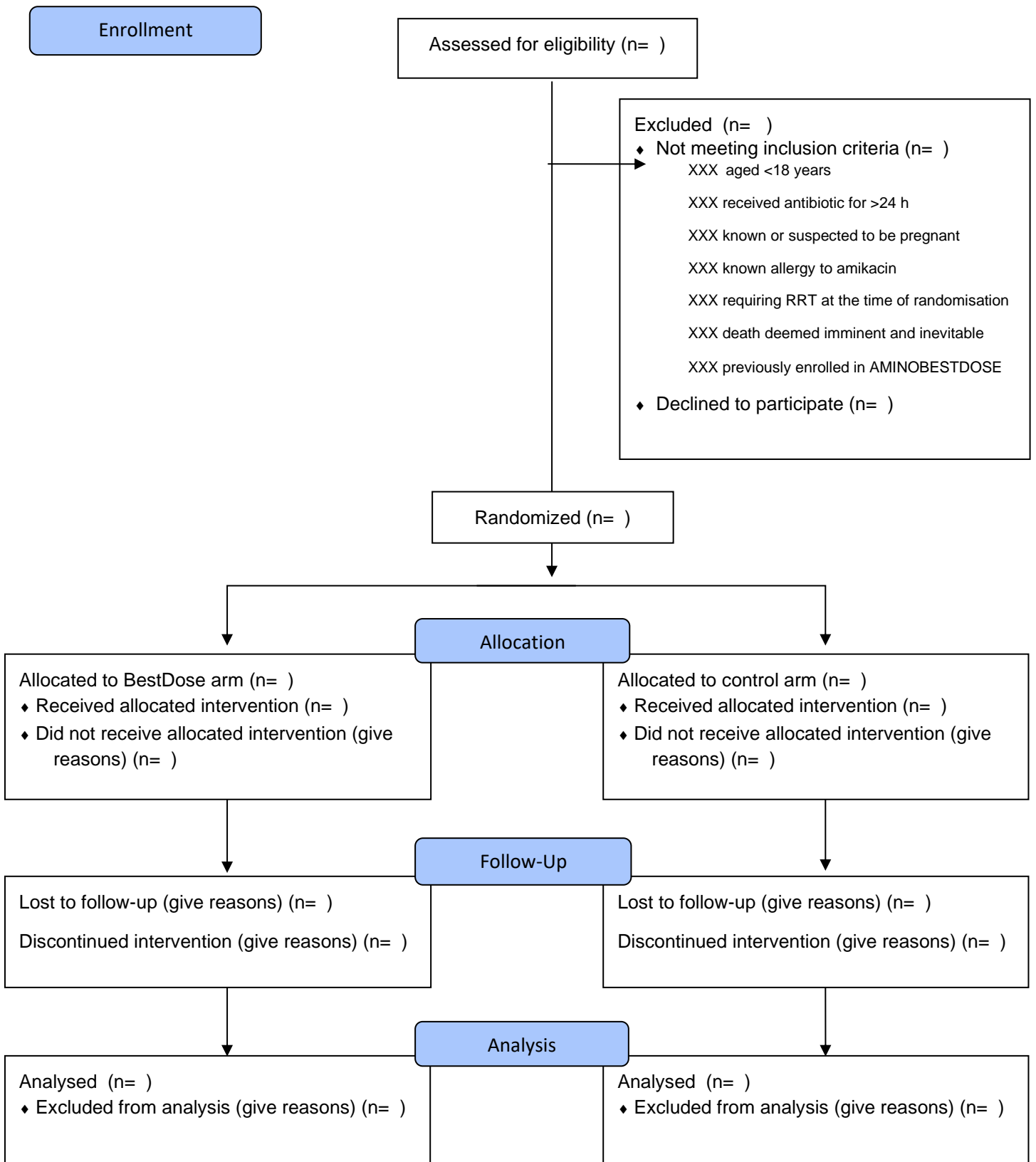




Table 4 baseline patients characteristics

<b>Group</b>	<b>amino bestdose arm</b>	<b>control arm</b>
Age (years)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Sex, female	n (%)	n (%)
Weight (kg) at admission	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Temperature (°C)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Mean arterial pressure(mmHg)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Hearth rhythm (/mn)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Glasgow score	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
At inclusion		
creatinine (µmol/L)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
bilirubin (µmol/L)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Hemoglobin (g/dL)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
White cells (G/L)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
ASAT (UI/L)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
ALAT (UI/L)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
PaO2/FiO2 (mmHg)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
SOFA score	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
In 24h after inclusion		
Highest Norepinephrine (µg/kg/mn)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)
Highest dobutamine (µg/kg/mn)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)	Mean ± SD or median (Q1-Q3)

Table 5. Primary site of infection

Primary site of infection	Interventional group (n = XXXX)	Control group (n = XXXX)
Pulmonary	n (%)	n (%)
Intra-abdominal	n (%)	n (%)
Blood	n (%)	n (%)
Skin	n (%)	n (%)
Urinary	n (%)	n (%)
Intravenous catheter	n (%)	n (%)
Central nervous system	n (%)	n (%)
Gut	n (%)	n (%)
Endocarditis	n (%)	n (%)
Other	n (%)	n (%)

Table 6. Organisms identified

Organism	Amino bestdose arm	Control arm
	(n = XXXX)	(n = XXXX)
<i>Gram positive bacteria</i>	n (%)	n (%)
Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus	n (%)	n (%)
Methicillin Resistant Staphylococcus aureus	n (%)	n (%)
Streptococcus pneumoniae (or Pneumococcus)	n (%)	n (%)
Beta-haemolytic Streptococci (Group A, B or C)	n (%)	n (%)
Viridans Group Streptococci	n (%)	n (%)
Enterococcus	n (%)	n (%)
Coagulase negative staphylococcus	n (%)	n (%)
Nocardia species	n (%)	n (%)
<i>Gram negative bacteria</i>	n (%)	n (%)
Pseudomonas species	n (%)	n (%)
Burkholderia species	n (%)	n (%)
Haemophilus species	n (%)	n (%)
Acinetobacter species	n (%)	n (%)
Klebsiella species	n (%)	n (%)
Enterobacter species	n (%)	n (%)
Escherichia species	n (%)	n (%)
Serratia species	n (%)	n (%)
Bacteroides species	n (%)	n (%)
Neisseria meningitidis (or Meningococcus)	n (%)	n (%)
Neisseria gonorrhoease (or Gonococcus)	n (%)	n (%)
Campylobacter species	n (%)	n (%)
Citrobacter species	n (%)	n (%)
Proteus species	n (%)	n (%)
Stenotrophamonas species	n (%)	n (%)

<i>Other</i>	n (%)	n (%)
Mycobacterium tuberculosis	n (%)	n (%)
Mixed anaerobes	n (%)	n (%)
Other	n (%)	n (%)

---

Table 7. Reporting of Primary, secondary and tertiary study outcomes

<b>% patients (n=)</b>	<b>amino bestdose arm (n=)</b>	<b>control arm (n=)</b>	<b>P value</b>
achieving targeted amikacin Cmax 2nd dose	%(n)	%(n)	
achieving targeted amikacin Cmin 2nd dose	%(n)	%(n)	
clinical and microbiological cure at end of treatment	%(n)	%(n)	
clinical and microbiological cure at day 7	%(n)	%(n)	
achieving AUC/MIC>75 mg.h/L	%(n)	%(n)	
AKI KDIGO 1	%(n)	%(n)	
AKI KDIGO 2	%(n)	%(n)	
AKI KDIGO 3	%(n)	%(n)	
who received RRT	%(n)	%(n)	
<u>at day 28</u>			
RRT free-days	%(n)	%(n)	
Vasopressors free-days	%(n)	%(n)	
MV free-days	%(n)	%(n)	
vital status	%(n)	%(n)	

Table 8 . Summary of adverse events and protocol deviations

	Aminobest dose arm	Control arm
<b>Any adverse event</b>	n (%)	n (%)
<b>Any serious adverse event</b>	n (%)	n (%)
Resulted in death	n (%)	n (%)
Life-threatening	n (%)	n (%)
Required new or prolonged hospitalisation	n (%)	n (%)
Resulted in persistent or significant disability	n (%)	n (%)
Was a congenital anomaly or birth defect	n (%)	n (%)
<b>Any protocol deviation</b>	n (%)	n (%)
Randomisation of ineligible patient	n (%)	n (%)
Follow-up assessment not done correctly	n (%)	n (%)
Other	n (%)	n (%)

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## Résumé

### Contexte

L'amikacine reste un antibiotique largement utilisé à la phase initiale du sepsis avec un regain d'intérêt ces dernières années dans le contexte de l'émergence de résistance bactérienne. Il existe cependant une grande variabilité inter mais aussi intra-individuelle liée aux altérations physiopathologiques induites par le sepsis faisant redouter des concentrations sériques insuffisantes ou à risque de toxicité malgré le respect des posologies usuellement proposées. Le but de notre étude est de comparer l'effet de l'individualisation de la prescription d'amikacine à l'aide d'un logiciel d'adaptation posologique basée sur une approche bayésienne et la modélisation mathématique à la pratique courante sur l'obtention de concentration plasmatique considérée comme efficace.

### Matériels et méthodes

Nous décrivons dans ce travail la méthodologie de l'étude AminoBestDose (NCT04178148) étude randomisée, contrôlée, en ouvert, monocentrique sur 260 malades de réanimation en choc septique avec, dans le bras intervention, l'utilisation du logiciel bestdose™ afin de déterminer la posologie de la deuxième dose permettant d'obtenir une concentration maximale sérique dans la cible thérapeutique (entre 60 et 80 mg/L). L'optimisation se fait grâce à un modèle bayésien non paramétrique prenant en compte les variables évolutives du malade ainsi que les concentrations obtenues lors de la première dose définie par l'appréciation du clinicien en charge du patient. Le calcul d'effectif est basé sur l'hypothèse d'une augmentation de 20% de la proportion de patients avec une concentration maximale dans les cibles thérapeutiques pour la deuxième dose d'amikacine par rapport au bras témoin.

### Discussion

L'utilisation du logiciel Bestdose™ a prouvé son efficacité dans plusieurs indications mais est encore peu utilisé en réanimation. L'optimisation des concentrations maximales d'amikacine apparaît comme primordiale et l'utilisation d'un modèle bayésien évolutif grâce à l'apport successif de données propres à chaque malade semble pertinente. Cette approche s'inscrit dans une démarche globale de personnalisation de la prise en charge anti-infectieuse du patient grave de réanimation. L'étude développée dans ce travail permettra d'apporter des preuves de l'efficacité de la médecine personnalisée en réanimation.

**Mots clés :** amikacine, choc septique, pharmacocinétique, optimisation, bayésien