



HAL
open science

Impact of an empirical combination therapy including an aminoglycoside on antimicrobial coverage in septic patients: a prospective observational ancillary analysis of the AMINO III cohort

Ève Dayan

► **To cite this version:**

Ève Dayan. Impact of an empirical combination therapy including an aminoglycoside on antimicrobial coverage in septic patients: a prospective observational ancillary analysis of the AMINO III cohort. Human health and pathology. 2023. dumas-04086617

HAL Id: dumas-04086617

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04086617v1>

Submitted on 2 May 2023

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

Eve PAYAN

Le 12 avril 2023

Impact of an empirical combination therapy including an
aminoglycoside on antimicrobial coverage in septic patients:
A prospective observational ancillary analysis of the AMINO III
cohort.

Directrice de thèse : Docteure Margot DESHONS

JURY

Président : Professeure Claire ROGER

Assesseurs : Professeur Laurent MULLER

Docteure Margot DESHONS

Docteure Alix PANTEL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Eve PAYAN

Le 12 avril 2023

Impact of an empirical combination therapy including an
aminoglycoside on antimicrobial coverage in septic patients:
A prospective observational ancillary analysis of the AMINO III
cohort.

Directrice de thèse : Docteure Margot DESHONS

JURY

Président : Professeure Claire ROGER

Assesseurs : Professeur Laurent MULLER

Docteure Margot DESHONS

Docteure Alix PANTEL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

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

Professeurs Emérites

Docteurs Emerites

ARTUS Jean-Claude	JONQUET Olivier	VOISIN Michel	PRAT Dominique
BASTIEN Patrick	LANDAIS Paul	ZANCA Michel	PUJOL Joseph
BLANC François	LARREY Dominique		
BONAFE Alain	LE QUELLEC Alain		
BOULENGER Jean-Philippe	MARES Pierre		
BOURREL Gérard	MAUDELONDE Thierry		
BRINGER Jacques	MAURY Michèle		
CLAUSTRES Mireille	MESSNER Patrick		
COMBE Bernard	MILLAT Bertrand		
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis		
DAUZAT Michel	MOURAD Georges		
DAVY Jean-Marc	PREFAUT Christian		
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy		
DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel	RIBSTEIN Jean		
GROLLEAU RAOUX Robert	SCHVED Jean-François		
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles		
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques		
HERISSON Christian	UZIEL Alain		

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
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
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation

LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
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
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAPTIER Guillaume	Anatomie

CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
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
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MATECKI Stéfan	Physiologie

MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
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
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie

PU-PH de 2ème classe

AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
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
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie

GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence

SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

2^{ème} classe :

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

REBOUL Marie-Catherine

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

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)

Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

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

MCU-PH de 1^{re} classe

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

COSSEE Mireille Génétique

GIRARDET-BESSIS Anne Biochimie et biologie moléculaire

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

LAVIGNE Géraldine Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin Biochimie et biologie moléculaire

PANABIÈRES Catherine Biologie cellulaire

RAVEL Christophe Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris Physiologie
 THEVENIN-RENE Céline Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BARATEAU Lucie Physiologie
 BERGOUGNOUX Anne Génétique
 BOETTO Julien Neurochirurgie
 CHIRIAC Anca Immunologie
 DESHAYES Emmanuel Biophysique et médecine nucléaire
 DUFLOS Claire Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
 DU THANH Aurélie Dermato-vénérologie
 ENGELMANN Ilka Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie
 GATINOIS Vincent Histologie, embryologie et cytogénétique
 GOUZI Farès Physiologie
 HERBAUX Charles Hématologie, transfusion
 HUBERLANT Stéphanie Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
 LEVEQUE Maude Parasitologie et mycologie
 MARIA Alexandre Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
 PANTEL Alix Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 RANISAVELJEVIC Noémie Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynecologie médicale
 ROUBILLE Camille Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
 SOUCHE François-Régis Chirurgie viscérale et digestive
 SZABLEWSKY Anatomie et cytologie pathologiques

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine Neurosciences
 DELABY Constance Biochimie et biologie moléculaire
 MAIMOUN Laurent Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

Maitres de Conférences de classe normale

CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maitres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maitres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MINET Mathilde

PAVAGEAU Sylvain

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRISOT Dominique	FAURE Elsa	MARTIN Lucille	SEGURET Fabienne
AGUILHON Sylvain	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	MATTATIA Laurent	SENESSE Pierre
AKKARI Mohamed	CAIMMI Davide Paolo	FILLOLS Mélanie	MEROUEH Fadi	SERRE Jean-Emmanuel
ALRIC Jérôme	CARR Julie	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SKALLI El Medhi
AMEDRO Pascal	CARTIER César	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SOLA Christelle
AMOUREUX Cyril	CASPER Thierry	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SOULLIER Camille
ANTOINE Valéry	CASSINOTTO Christophe	GENY Christian	MORAU Estelle	SOUKSI MEDIONI Isabelle
ARQUIZAN Caroline	CATHALA Philippe	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	STOEBNER DELBARRE Anne
ATTALIN Vincent	CAZABAN Michel	GINIES Patrick	MOSER Camille	TEOT Luc
BADR Maliha	CHARBIT Jonathan	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	THIRION Marina
BAIS Céline	CHEVALLIER Thierry	GROSSIN Delphine	MOUTERDE Gaël	TUNEZ Virginie
BARBAR Saber Davide	CHEVALLIER-MICHAUD Jo	GUEDJ Anne Marie	PERNIN Vincent	VACHIERY-LAHAYE Florence
BASSET Didier	COLIN Olivier	GUYON Gaël	PERRIGAULT Pierre François	VERNES Eric
BATIFOL Dominique	CONEJERO Ismael	HEDON Christophe	PEYRON Pierre-Antoine	VIALA Maurice
BATTISTELLA Pascal	CONSEIL Mathieu	HENRY Vincent	PICARD Eric	VINCENT Laure
BAUCHET Luc	CORBEAU Catherine	JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	WAGNER Laurent
BELL Ariane	COROIAN Flavia-Oana	JEDRYKA François	POQUET Héléne	WALTHER LOUVIER Ulrike
BENEZECH Jean-Pierre	COUDRAY Sarah	JREIGE Riad	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BENNYS Karim	CUNTZ Danielle	KINNE Mélanie	PUPIER Florence	
BERNARD Nathalie	DARDALHON Brigitte	LABARIAS Coralie	QUANTIN Xavier	
BERTCHANSKY Ivan	DAVID Aurore	LABORDE Caroline	RAFFARD Laurence	
BIBOULET Philippe	DE BOUTRAY Marie	LACAMBRE Mathieu	RAPIDO Francesca	
BIRON-ANDREANI Christine	DE LA TRIBONNIÈRE Xavie	LANG Philippe	RIBRAULT Alice	
BLANC Brigitte	DEBIEN Blaise	LAZERGES Cyril	RICHAUD-MOREL Brigitte	
BLANCHARD Sylvie	DELPONT Marion	LE GUILLOU Cédric	RIDOLFO Jérôme	
BLANCHET Catherine	DENIS Héléne	LEGLISE Marie Suzanne	RIPART Sylvie	
BLATIERE Véronique	DEVILLE de PERIERE Gilles	LE MOINE DONY Marie-Christine	RONGIERES Michel	
BOGE Gudrun	DI CASTRI Alberto	LETERTRE Simon	ROULET Agnès	
BOURRAIN Jean Luc	DJANIKIAN Flora	LOPEZ Régis	RUBENOVITCH Josh	
BOUYABRINE Hassan	FAIDHERBE Jacques	LUQUIENS Amandine	SANTONI Fannie	
BRINGER-DEUTSCH Sophie	FATTON Brigitte	MANZANERA Cyril	SASSO Milène	
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	FAUCHERRE Vincent	MARGUERITTE Emmanuel	SCHULDINER Sophie	

Remerciements

A Madame la Professeure **Claire Roger**,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury

Ces quelques lignes ne suffiront pas à résumer toute la gratitude et la reconnaissance que j'éprouve à ton égard. Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail depuis maintenant quelques années, et surtout d'avoir été là et avoir su trouver les mots quand il le fallait.

Ce travail et mon titre de Docteur sont les fruits de ta persévérance et de ta patience, qui n'ont visiblement pas de limite. Ta bienveillance n'a d'égale que ton implication pour la science, la médecine, les patients et leurs proches.

J'aspire à suivre tes pas encore quelques temps, et j'espère très sincèrement être digne de la confiance que tu m'accordes. J'espère être à la hauteur de tes attentes.

Sois assurée de ma plus grande admiration.

A Madame la Docteure **Margot Deshons**,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, et de m'avoir accompagnée avec bienveillance.

Merci de ta disponibilité, de ta réactivité et de ta joie de vivre.

Ton parcours et ta capacité d'adaptation sont remarquables, et j'ai hâte que l'on continue à travailler ensemble.

Sois assurée de ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur **Laurent Muller**,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de siéger dans ce jury.

Merci pour ton humanité, ta pédagogie et tes enseignements marquants, tant en cours qu'au lit du malade en pleine nuit, ton humilité exemplaire et tes conseils avisés à tout propos. Tu m'as fait confiance très jeune, et tu as toujours été là pour moi depuis. Merci pour ta bienveillance et ton écoute précieuse. Rejoindre ton équipe est un privilège dont je suis honorée et j'espère être à la hauteur.

Sois assuré de ma plus grande admiration.

A Madame la Docteure **Alix Pantel**,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter votre expertise en microbiologie en siégeant dans mon jury de thèse. Merci également de votre précieuse aide chaque semaine en réanimation. J'espère avoir l'occasion de travailler ensemble sur des projets communs à l'avenir.

Soyez assurée de ma plus grande estime.

A Monsieur le Docteur **Benjamin Louart**,

Merci pour ton aide précieuse et ta participation à ce travail, tant sur la cohorte Amino III que sur les statistiques de cette thèse. Merci d'avoir comblé mes lacunes de méthode et d'excellence avec patience et bienveillance, et d'avoir poursuivi le travail avec nous jusqu'au bout, dans des délais mémorables.

Merci pour ces gardes souvent intenses, et tout ce que tu m'as transmis, toujours dans la bonne humeur et avec patience.

Une aparté sincère pour remercier toutes celles et ceux qui m'ont accompagnée au long de ce parcours, et qui ont fait que ce jour arrive enfin. Merci à tous les collègues croisés, et surtout merci aux patients.

A l'équipe du « RUSC » de l'époque, là où tout a commencé lors de ce premier semestre si singulier:

Merci à **l'équipe paramédicale** de l'année 2017-18 : on a tout appris ensemble avec bonne humeur et bonne volonté, et ça laissera de bons souvenirs, parfois un peu folkloriques. Mention spéciale à **Julie**, princesse de malte, et **Jess'**, référente PR, éternel binôme, vous avez égayé mes années d'internat, hâte qu'on trinque tous ensemble avec ceux qui sont venus embellir vos vies. Merci **Elodie J.**, pour avoir été une cadre incroyable et mettre à mal toutes les rumeurs du monde sur cette profession

A l'équipe médicale de l'époque : vous m'avez assez eue dans les pattes pour savoir la saveur que je garde de ce premier semestre, et la reconnaissance que j'ai envers vous pour m'avoir appris les bases de la réanimation dans la bonne humeur, sans pression et surtout pour m'avoir accompagnée et guidée à chaque étape, faute d'avoir d'autres internes dans l'équipe !

A **Caroline**, pour ton énergie inépuisable, ta rigueur et ton perfectionnisme, aussi attachants que contagieux. Pour tout ce que tu as fait pour le service, ton investissement pour les patients, et à titre personnel merci pour tout ce que tu m'as transmis, et de ta disponibilité à tout moment.

A **Aurèle**, pour ton approche « médicale » des patients, pour ta rigueur au lit du malade et devant chaque bilan bio, pour ta bonne humeur et ces bons repas de gardes tous ensemble

A **Aurélien**, pour m'avoir appris à être systématique, pour avoir pris soin de mon horloge biologique en allant manger à 12h00 pile, et de mon IMC en pillant mes plateaux au self.. Prends garde, je ne me laisserai plus autant faire cet été

A **Pablo**, parce que mon premier semestre n'aurait pas été pareil sans cet accent argentin, ces repos de gardes au crossfit, tes boutades toujours raffinées et dans la mesure, que je ne pourrais cependant écrire ici (y sabes porque !) Que te vaya todo bien

A **Martin**, tu sais déjà toute la gratitude que j'éprouve à ton égard, alors je resterai pudique et résumerai par ces quelques mots : merci pour les Gun's, les bières, les cafés, les Perrier et les looongues discussions qui les ont accompagnés. Tout ce que tu m'as transmis m'est précieux et je ferai tout pour être à la hauteur.

A **Camille**, pour tout ce que tu m'as transmis, en vert, en bleu ou en simu, toujours avec le sourire.

A **Rémy Z.**, pour ton calme à toute épreuve rendant l'ambiance de travail si agréable

A l'équipe de réanimation chirurgicale des cinq dernières années

Pour ces nombreuses gardes effectuées chez vous au décours de mes quelques semestres nîmois, et pour ce dernier semestre parmi vous,

Un grand merci à cette **équipe paramédicale** hors pair, compétente et conviviale, qui a su m'accueillir avec bienveillance et me faire confiance, au cours de ces longues nuits, parfois difficiles et éprouvantes, mais toujours avec le sourire, mention spéciale à **Claire (chatoune)**, **Siham**, **Ursu**, **Marina**, **Sev'**, **Sandrine**, **Didier**, **Gégé**, mais aussi tous les autres que je ne peux citer ici.. une pensée pour tous ceux qui sont allés voguer au bloc, en libéral ou ailleurs, que l'on a toujours plaisir à revoir pour un café dans le service

A l'équipe médicale dans son intégralité : merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir transmis autant à ces heures si tardives, tant en médecine qu'en humanité:

A **Pierrot**, pour tes connaissances sans limite tant en réanimation qu'en spiritualité, pour ces discussions enrichissantes agrémentant ces « cafés-clopes » nocturnes, pour savoir mettre les mots justes, pour tes relèves parfois fougueuses au petit matin

A **Florian**, pour ces gardes souvent animées, et pour ta passion de l'hémodynamique.

A **Stéphanie**, pour les débriefings du petit matin, agrémentés de conseils rassurants

A **Guillaume Louart**, pour ton pragmatisme à toute épreuve, ta patience infinie depuis ma toute première garde en réa chir, jusqu'aux WOD de crossfit et à la découverte des cochons.

Ce semestre n'aurait pas été le même sans toi, je te souhaite le meilleur pour vos projets futurs

Au **Pr Lefrant**, pour ces gardes de début d'internat et vos enseignements universitaires marquants

A **Rémi W.** et **Hugo M.**, pour votre patience et votre bienveillance lors de ces gardes partagées ensemble. Vos capacités de travail et d'adaptation sont un modèle pour le début de chefferie.
A **Laysa** et **Chirine**, co-internes puis cheffes, merci de m'avoir montré la voie à deux reprises, merci de votre bienveillance ce semestre, hâte de re-travailler ensemble.

A l'équipe d'anesthésie du CHU de Nîmes, après 4 semestres avec vous et avoir parcouru tous les secteurs, c'est toujours avec plaisir que je franchis les portes du bloc.

Aux IADE, aussi nombreux que vous êtes, pour m'avoir transmis avec bienveillance les bases de l'anesthésie dans la vie de tous les jours jusqu'à m'avoir fait confiance sur mon semestre de seniorisé, pour ces jours et ces nuits au fil desquels j'ai trouvé des ami.e.s.

On aura passé de très bons moments ensemble, d'autres moins drôles mais c'est là qu'on voit la force d'une équipe. Mentions spéciales à **Stéphane Jacquelot**, et tu sais pourquoi, à **Sennah, Marianne, Marie L., Esther, Redares, Isa** bien évidemment parce que la famille, **Olivier Picard**, tu seras un super docteur, **Bubu** pour ta passion contagieuse et ton sourire à toute épreuve, **Tof, David R., Olivier Pfaadt**, et tous les autres que je ne peux pas citer ici !

Aux Infirmiers de prépa et du réveil, notamment **Alex** et **Nico**, vous avez pris des chemins différents et vous pouvez en être fier.e.s, je vous souhaite le meilleur dans vos vies professionnelle et personnelle

A tous les MAR que j'ai côtoyé.e.s à un moment de mon internat, avec une pensée particulière pour **Abdel**, tu ne me comprends que trop bien, merci d'avoir été là pour moi quand j'en avais besoin, de savoir me faire rire même dans les pires moments, je ne te dirai jamais assez merci. A **Olivier Wira** pour ta constance et ta gentillesse, à **Gérard** pour tes petites manies qui m'énervent mais qui m'auront faite progresser jusqu'au bout, une pensée pour **Sophie D.**, tu es aussi gentille que résiliente, merci à **Sophie B.** parce que les journées d'uro ou de consult n'auraient pas eu la même saveur sans ta compagnie ! **Siham**, pour avoir été une belle épaule pendant cet été 2021, au plaisir de refaire le monde à nouveau ensemble autour d'un petit déj' ?

A l'équipe d'ortho de l'époque, **Momo, Jean-Marc, Christophe, Cathie B.**, pour m'avoir appris à manier une aiguille d'ALR mais surtout à supporter les marteaux et odeurs de ciment

A la meute d'ORL, pour m'avoir redonné goût à l'anesthésie et surtout parce que mes repas au bloc n'auront jamais été si bien accompagnés : **Benjamin**, merci pour ce que tu as pu m'apprendre de non conventionnel, **Julie**, parce qu'un lien bizarre nous unit, encore un truc à la Gaspard ça ! **Laura**, pour ta franchise, **Élisabeth**, parce qu'entre l'uro-dig du début, l'ORL, les gardes à la mat et les innombrables café-potins, quelque chose me dit que c'est pas fini tout ça: les afterwork nîmois vont se répéter cet été, **Maxime** parce que l'ORL te va mieux que l'ortho et tu le sais, **Anaïs**, pour ta gentillesse depuis le début en tant que co-interne, pour ta maison si incroyable et ta confiance

A l'équipe de la mater, en commençant par **Jean-Mi, Roseline**, pour votre patience et votre passion après tant d'années, **Mathieu**, parce que tu ne fais plus peur aux internes et tu le sais, ta pédagogie et ton attachement aux patientes auront marqué mon passage à la mater

Gauthier, tout a commencé en uro-dig, puis en gardes en réa chir, puis à la mater, et même un peu à l'USCPO ! Je t'admire en tant qu'anesthésiste-réanimateur et en tant que personne, merci pour ta rigueur, ta soif de transmettre mais aussi ton humanité et ta disponibilité.

A l'équipe obstétricale : aux sage-femmes et aux AS pour ces nuits blanches pleines de rires et de larmes, rythmées par les péri et les césars, aux gynéco internes comme chefs, pour ces repas conviviaux à toute heure du jour et de la nuit et parce que cette collaboration interdisciplinaire à Nîmes fait que c'est un plaisir de pratiquer l'anesthésie obstétricale chez vous.

Aux inclassables du bloc, partout à la fois depuis mes débuts : **Wathek**, ou Ououa vu que je ne sais toujours pas orthographier ton prénom, merci pour tes conseils avisés, ta gentillesse et ta sincérité, surtout ne change rien et profite de ta famille maintenant réunie, on se revoit avec plaisir en garde ou en soirée, comme au bon vieux temps !

A **Mickaël P.**, travailler avec toi est toujours un réel plaisir, avec une touche d'admiration. Je ne te dirais jamais assez merci d'avoir été là ce jour-là.

A **Nathalie Vialles**, pour ton humanité et ta gentillesse, à toute heure du jour et de la nuit, pour ta sensibilité et ton empathie, envers les patients et tes collègues, pour tes valeurs auxquelles tu ne déroges pas.

A **Nathalie Vallade**, pour ta spontanéité, parce que tu es toujours là pour aider les autres et que l'hôpital pourrait s'écrouler, tu aurais toujours un mot pour rire (en tout cas pour me rassurer !).

A **Alban**, parce que tu es toujours là pour m'écouter et me rassurer, que ce soit à propos d'un patient ou d'une énième panne de voiture ..

A **Yann G.**, toujours une pensée bienveillante depuis notre premier stage ensemble, puis par la suite durant ton clinicat. Je te souhaite de poursuivre ta réussite professionnelle tout en sachant garder ton équilibre de vie, comme tu as appris à le faire

Au **Pr Philippe Cuvillon**, pour tes enseignements dynamiques, pour la bonne humeur avec laquelle tu diriges fièrement cette famille de l'anesthésie nîmoise, pour ton engagement auprès des internes, mais surtout pour m'avoir fait confiance alors que je n'y croyais pas moi-même, pour t'être adapté et avoir été à mon écoute jusqu'au bout de ce semestre séniorisé, encore merci pour ta bienveillance et ton attention.

A **Mona**, parce qu'avoir une amie comme toi, ça n'a pas de prix mais une valeur inestimable, parce que tu es quelqu'un d'incroyable et que tu as acquis une sagesse dont je suis encore loin. Profite de la Corse et on célébrera ça à ton retour comme au bon vieux temps.

A l'équipe de réanimation du CH de Perpignan, vous m'avez supportée un an durant, c'est dire à quel point vous êtes des gens bien ! Merci à l'équipe paramédicale et médicale de l'époque :

Aziz, aussi drôle qu'attachant, merci pour tout ce que tu m'as appris, en médecine et dans la vie, le tout en se rappelant que le second degré n'est pas qu'une température...

Olivier de Matteis, la rigueur poussée jusqu'à l'excellence, autant passionné par la médecine que la photo, la musique ou les voyages, tu fais partie de ces personnes inspirantes : merci pour ces interminables nuits blanches à tes côtés

Olivier Barbot, un chef de service comme beaucoup en rêvent, merci d'avoir accepté que je rempile 6 mois chez vous ... au moins tu n'étais plus seul à venir en réa avec une béquille

Sébastien, parce que tu fais partie des rencontres qui marquent, parce que je t'admire pour tes qualités et tes défauts, que ta passion est contagieuse, de même que tes contrepèteries incessantes, et parce qu'il ne faut pas oublier de pister le Pafl...merci pour les UMAC, les apéros en garde et les heures à philosopher dans ton bureau

Pierre-Guy, Coly, Caroline, Emmanuelle, Lauranne, Franck, Simon, JAT, Florence, Philippe, merci à tous pour vos enseignements de jour comme de nuit, ces barbecues, ces staff « huîtres en réa » et autres bons moments partagés ensemble.

A l'équipe du bloc et de la réanimation du DARD, merci aux IADE et aux perfu pour votre confiance et votre pédagogie dans ce monde si singulier de la CTCV, merci à l'équipe paramédicale de la réa, malgré cette énième vague coco et ces sas d'ECMO où l'on s'enfermait des heures durant. Merci à l'équipe médicale avec une note particulière à **Jacob** pour ces nuits blanches en toute détente, **Noredine** pour ton écoute, ta sensibilité et tes conseils attentionnés bien cachés sous tes airs détachés et tes vannes incessantes au staff, **Hélène, Cindé, Aurélien, Timothée, Philippe G, José, Pierre G., Pr Colson**.

A l'équipe de la réanimation pédiatrique et néo natale d'Arnaud de Villeneuve, pour ces trois mois en pédiatrie qui m'ont tant apporté.

Merci à **Sophie**, une belle rencontre qui ne s'arrêtera pas aux murs du CHU, mais jusqu'aux vagues de Palavas (et au bar bien sûr !)

Julien pour ta rigueur et ton expertise, et surtout pour ta confiance, quelques soient l'heure, et la sévérité de la coagulopathie de l'enfant..

Christophe, pour m'avoir patiemment supportée, moi et mon insolence, pour ces débats interminables dans l'aquarium, pour tes conseils littéraires et cinéphiles, et bien sûr pour la soirée pizza !

Camille, pour ton écoute, ta confiance et ton professionnalisme, tu fais partie des exemples de praticiens polyvalents qui servent de modèles

A toute l'équipe médicale qui m'a fait confiance en garde, que ce soit pour un biliflash, une CPAP en salle d'acc' ou pour intuber un 600g, travailler avec vous a été un réel plaisir, merci particulier à **Damien, Arthur, Vincent, Pépé, Maud, Sabine, Maliha, Héléna**, Pr **Gilles Cambonie**

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique de Lapeyronie, qui en trois mois avait la lourde tâche de nous apprendre à endormir et réveiller des enfants.. merci à **Chrystelle, Maud, Gabrielle, Lucie, Christopher, Christine, Olivier, Philippe, Christophe, Julien, Charlotte**.

A l'équipe de réanimation du CH de Carcassonne : pour cet hiver rude mais formateur, qui m'aura, pour sûr, faite grandir. Merci **Guillaume**, tu fais partie des exemples de médecins que l'on rencontre rarement, **Christophe**, pour ta passion et ton accent chantant, même les pires gardes deviennent un plaisir quand on sait que tu viens en prendre la relève, **Jérôme, Michel, Tatiana, Pauline, Cécile** : merci à tous de m'avoir fait confiance.

A mes maîtres durant l'externat :

Dr **Didier Fabre**, pour toutes ces heures passées du côté sanglant du champ opératoire, endormir en vasculaire me rappelle toujours avec nostalgie mes débuts en médecine à vos côtés

Dr **Roxane Silve**, ta force, ta résilience et ton humanité n'ont d'égal que ta rigueur et ton abnégation. Tu as été un exemple pour moi en cette fin de D4 lors de mon passage en neuroréa, tes conseils résonnent encore pour guider certains de mes choix, et pour ça je ne te dirai jamais assez merci. Je t'admire en tant que femme, médecin, maman, sportive accomplie, et te souhaite tout le bonheur que tu mérites amplement avec ta belle famille maintenant nombreuse !

A la promo DESAR 2017 : **Ambre**, pour ta bienveillance et ton petit caractère bien caché, **Marine** pour ton humeur constante, toujours avec le sourire, **Cléa**, pour tes attentions bienveillantes **Lili**, pour ta gentillesse, pour m'avoir supportée comme interne l'été dernier, quelle belle famille vous formez avec **Enzo** et **Olympe**

PB, le chasseur pêcheur le plus polyvalent de la moitié sud de la France, merci d'avoir été un CCA si à l'écoute et si investi, à l'image de ces dernières années

Chloé la brune, quelques semestres et de nombreux cafés partagés, mais aussi quelques soirées.. (1 an à KRMO ça marque)

Chloé la blonde, depuis les urg ped de l'HFME, on a bien avancé et heureusement, merci d'avoir été là durant notre semestre au DAR D

Dim, que ce soit en soirée ou en garde, on sait qu'en ta compagnie on va bien se marrer ! merci pour ce semestre « entre potes » comme tu dis

Nico, pour m'avoir supportée ce semestre, pour ton humour de très haut niveau (comme le reste)

Thomas L., toujours une attention rassurante, un mot pour rire, ne change rien surtout Dr Lancroute !

Lucas, Yannis, Ben, Hugo, Joris, Thomas S., Pauline, Boris, Adrien, parce que c'est toujours un plaisir de bosser, boire un café, boire un verre avec vous, en souvenir de nos séminaires de début d'internat et d'un gala SFAR 2018 inoubliable (..)

Florène, merci pour ton rôle de VP évènementiel et ces SFAR inoubliables, puis ton rôle de RDF accompli avec brio, merci d'avoir été là quand il le fallait, profite de la vie d'insulaire comme tu sais le faire !

Aux (apprenti) gaziers des autres promo qui ont eu leur importance ces dernières années :

Louise, parce qu'entre Perpi et la mater, on s'est bien trouvées, mais c'est quand même vachement plus drôle quand on se revoit en baudrier ou autour de tes bons petits plats et d'une bonne bouteille !

Arthur B., parce qu'on est beaucoup trop pareils et que tu es toujours de bon conseil, dans la vie comme en escalade !

Laurie, voisine de tier-quar avec qui c'est un plaisir de refaire le monde autour d'une bière ou d'un café. Hâte d'être cet été, et pas que pour courir !

Jade, une collègue et une copine au top, merci pour les mains tendues, tu sais lesquelles.

Loïc C., les choses ont bien changé depuis ton premier semestre ! Merci pour ton investissement pour nos promo, et pour ton aide à titre personnel. Hâte de trinquer à nouveau dans 1 mois !

Philipp, je savais que tu étais quelqu'un de bien quand je t'ai assigné le planning nîmois, et que tu m'as répondu « merci » à ce traquenard ! Je te souhaite plein de bonheur pour cette nouvelle vie.

A ceux avec qui c'était un plaisir de partager les gardes, les plannings, les cafés : **Karim**, toujours le mot pour rire tout en gardant les pieds sur terre : merci pour tes bons conseils, **Yann B.** un vrai papa depuis mon premier semestre, **Arthur** le père Soulard qui m'aura affublée du surnom le plus ridicule du CHU, **Geoffrey**, le plus gardois des anesthésistes, **Ludo** l'athlète, **Zahir**, **Cyprien**, **Jawad**, **Guillaume** merci d'avoir libérée Claire à l'heure pour la soutenance aujourd'hui, **Hugo D.**, **Soufian**, **Pierre**, **Amélie**, **Gauthier**, merci pour ton aide et tes conseils opportuns au bon moment, **Mégane**, **Julien** et **Clara** pour avoir été mes premiers internes, patients et motivés.

A tous les copains chirurgiens de l'autre côté du champ, notamment **Anahi**, pour ton accent chantant et ton reggaeton, **Audrey** parce que c'est un vrai plaisir de bosser avec toi, toujours avec le sourire

A la team de réa chir de ce dernier semestre : **Simon**, **Sarah**, **Camille**, **Victoria**, **Ronan** et **Maud** : chapeau pour avoir supporté mes humeurs ! **Maud**, on remet ça dans 10 jours, t'es la prochaine sur la liste !

A mes copines de pédiatrie de l'été 2022 : **Manon**, mon match de cet été 2k22 en pédiatrie. Tu sais déjà tout, alors je vais faire court sinon on va encore louper le dernier tram (ref) : MERCI. Hâte de découvrir Nantes cet été et surtout de trinquer à ta thèse.

Clémence, **Margot**, mes petits anges gardiens de la réa ped : ce semestre n'aurait vraiment pas été le même sans vous, merci d'être là à tout moment, **Juliette** que du bonheur de boire des coups ensemble à défaut d'avoir partagé la salle de réa ped.. hâte de lancer des haches dans ton garage

Illyes parce que tu fais partie des copiiiiines maintenant que tu es officiellement pédiatre, **Clémence A.**, **Pauline**, **Elisa**, **Laure-Alice**, **Elise**, pour ces bons moments en stage comme au bar, je n'ai qu'une certitude : les enfants du coin seront bien soignés !

Antoine, même si tu appartiens désormais aux urgentistes éduqués par la réa nîmoise

A ceux qui sont là depuis le début de cette grande aventure qu'est l'internat

Lucile, une rencontre au WEI qui révélait déjà des surprises, merci d'être là pour moi depuis plus de cinq ans, de Carémeau à Perpi puis Montpel et maintenant Nîmes.. merci d'être là à toute heure du jour et de la nuit, pour ces réveillons de Noël et du 31 ensemble, pour me confier Titi quand vous allez visiter d'autres contrées.. merci **Yvann** de me supporter tout autant, et d'être mon copain de procrastination. Merci de m'accueillir chez vous comme à la maison et de m'apprendre à éduquer vos boules de poils.

Marion Bubu, tous nos points communs ont fait de ces quatre ans un vrai bonheur, merci d'être toujours là, même quand je ne réponds pas, pour le gorgonzola à la cuillère au petit déj' en lendemain de garde, pour ces matchs de rugby et soirées top chef.

Mag, pour ton caractère, tes petits plats, ton amour du vin, et toutes les occasions de trinquer que tu nous crées ces prochaines années

La coloc avec vous puis la vie à 1km de chez vous, c'était vraiment de bons moments partagés, de bons debrief' de gardes, je vous souhaite le meilleur avec vos petites familles

Cédric, pour ces soirées et bons moments avec les copains, pour ton accueil chaleureux à Carca même en last last minute

Marie M., le temps passe, nos vies changent mais le plaisir de partager reste intact !

Valoutre, pour la coloc et ce semestre partagé 23h/24. Tu m'as donné très tôt des conseils que j'ai encore du mal à appliquer aujourd'hui, preuve que tu es bien plus sage que nombre d'entre nous.

Flofy, pour tous ces apéro à la coloc, profite de la vie d'insulaire !

A **Ludo**, **Pierre**, pour ces six mois de coloc dans la maison du bonheur.

A ceux qui étaient là dès la P1

Aux copains du Cha, **Pascale**, sans toi je n'aurais pas eu la P1 bizuth et surtout je n'aurais pas autant rigolé pendant ces premières années, je te souhaite le meilleur avec ta jolie famille

François, parce que tu m'as attendue pour être majeur et pour tous ces bons moments partagés ces six premières années. **Maxime**, parce qu'on s'entendait comme chien et chat mais qu'on a grandi depuis

heureusement ! **Vivou** et **Baptiste**, hâte de trinquer à votre mariage cet été, **Joseph** et **Laure**, parce que revoir votre belle famille est toujours un plaisir

A **Angèle** et **Bebert**, exilés montpelliérains et fiers parents de Tom, hâte de repartager d'autres moments ensemble.

A **Giclouille**, il s'en est passé des choses en 12 ans, et te voilà accomplissant tes rêves à traverser l'Atlantique solo ! Hâte que tu m'emmènes naviguer pour refaire le monde, ça nous rappellera le cata sur le lac quand on était jeunes !

A **Claire**, la même passion mais pas le même maillot, 10 ans plus tard, j'admets que je me suis trompée le jour où je t'ai dit en lendemain de soirée de P2 qu'on ne serait peut-être plus copines après la D4.. le reste je te le dirai autour d'une flûte de champagne

A **Hélène**, parce que tu es la définition même d'une personne exceptionnelle, et ce depuis toujours .. pas facile de ne pas complexer à côté de toi, mais ta bienveillance et ton émerveillement constant font que les moments partagés ensemble sont vrais. Hâte qu'on se voie plus souvent, quelqu'en soient les circonstances

A **Elodie**, ça a commencé par une place oubliée au gala Santard, ça finit par faire le même métier que toi pendant trois mois de mon internat.. ta présence dans ma vie est source de bonheur, réassurance et autres défis sportifs que l'on va honorer un jour, j'en suis sûre ! 2023 aura une saveur particulière, avec une nouvelle vie qui s'annonce pour vous, et je serai ravie d'en faire un peu partie.

A **Romain**, merci pour ces débats politico-littéraro-scientifiques lors de mes escapades parisiennes. Je vous souhaite la plus belle des aventures.

A **Johanna**, merci de nous avoir tant fait rire pendant toutes ces années, parfois (souvent ?) malgré toi... Ta spontanéité et ta joie de vivre font que les km nous séparant ne comptent pas, la preuve tu es ici depuis déjà quelques jours ! Hâte de découvrir ton chez toi, en attendant, trinquons en norvégien

A **Marie** Scucci, rappelle-toi que l'on a été un « foyer » (c'est la CAF qui l'a dit), merci pour ces années de colocation, soirées, sous-colles, repas, footings, week-ends rando, conversations téléphoniques interminables, escapades parisiennes ou provinciales. To be continued ...

A **Emma**, parce que ces douze dernières années ont été pleines de bons moments partagés, qui je l'espère continueront d'être aussi variés et incongrus, sans être obligée de se refaire les croisés ..Hâte de fêter ton union avec **Clément** cet été. Merci pour ta présence rassurante et réconfortante.

Merci à la **famille George** de m'avoir accueillie durant ce FFI obstétricalement insomniant, et de m'avoir fait sentir chez moi à Sérézin.

A **Estelle**, mon petit soleil de la D3-D4, tu es quelqu'un de brillant, de vrai, d'empathique, d'incroyable .. tu es faite pour notre métier, mais surtout pour vivre mille folles aventures encore. Hâte de revenir vous voir avec **Rui** et de rencontrer enfin votre belle Elie

Aux copines du Cha, en mémoire des péniches, des cheese-cake, du ski et autres escapades

A **Margaux**, parce qu'on a commencé par être voisines, que tu as toujours été un énorme soutien pour moi de l'externat à l'internat.. Croque la vie à pleines dents avec Alexis et Anatole

A **Marie C.**, parce que tu es quelqu'un d'entier, fidèle à tes valeurs (et elles sont belles). On a partagé beaucoup de choses ensemble, qui me rendent aujourd'hui un brin nostalgique. Je te souhaite plein de bonheur.

A **Léo**, entre la danse à Saint Cyr, l'Erasmus à Madrid, l'externat, la Réunion, le Pérou.. les années filent et notre amitié s'en est enrichie. Profite de ces mois à travers le monde avec Théo, on trinquera à votre retour.

A **Noémie**, des choses s'en sont passées depuis cette première sous-conf.. J'admire ta résilience et ta force de caractère, ta bienveillance et ton attention envers les autres. Je vous souhaite plein de bonheur avec Côme.

A **Anne, Violaine, Rachel**, pour tous ces bons moments partagés qui ont rendu l'externat vivable et presque fun !

A **Sophie**, copine de bus durant notre P1, on se souviendra à vie de cette dernière soirée révision dans ta piscine, et de ce trajet chaotique le matin de cette millième journée d'ECN

Clin d'œil à la sous-conf de l'ambiance & co : **Thomas Biot, Geoffroy, Raza** : merci pour ces pauses animées, ces sous-conf sous-cotées, ces soirées enjaillées et ces révisions de l'ambiance au pays du bon vin

A ceux qui ont fait de cette année madrilène une parenthèse enchantée,

Nicolas R., on ne s'ennuie jamais avec toi entre tes multiples facettes, ton amour de la culture, tes plans soirées underground, tes voyages impromptus, notre passion commune de la culture hispanophone, merci pour ces soirées et week-ends à la découverte de l'Espagne, pour ces retrouvailles en Bolivie et le Huayna Potosi, et surtout merci d'être là pour moi à tout moment, ton écoute bienveillante et rassurante m'est indispensable, hâte d'une nouvelle expo ensemble ! Merci d'être là aujourd'hui.

A **Benjamin, Sergio, Manu, Axel**, parce que cette année n'aurait pas été la même sans vous

A **Pauline**, la plus rayonnante des belges barcelonaises, à très vite pour une rando-bière à la découverte de ton côté de la Catalogne

Aux a(l)colytes franchise notamment **Yohan, Léo, et Jules**, le bordelais le plus fêlé qu'il m'ait été donné de rencontrer

Aux compañeros madrileños de médecine et du théâtre : **Mariano, Diego, Marta, Jaime**

A ceux qui étaient là bien avant la médecine

Clarisse, parce qu'on se voit peu mais que c'est toujours un plaisir sincère, à Saint Cyr, Paris ou Hanoï .. Hâte d'élargir cette liste de destinations par un voyage ensemble par exemple ?

Ischiane, on ne peut pas résumer 18 ans d'amitié en quelques lignes mais je sais que malgré tout je peux compter sur toi et tu sais que c'est réciproque.. Promis, on va rattraper le temps perdu.

Laurie, parce que ces petites soirées avec **Ischiane** et **David** ont agrémenté mes moments lyonnais avec ce qu'il faut de nostalgie et de légèreté, notamment pendant ces semaines en béquilles

A tous les copains du judo, à **Pierrot** que je considère encore comme un deuxième père, **Francky, Eric, JF, Marcel, Serge**, parce que vous m'avez tous vue grandir

Karine, comme a dit V. Hugo « Il y a ceux que l'on croise, que l'on connaît à peine, qui vous disent un mot, une phrase, vous accordent une minute, une demi-heure, et changent le cours de votre vie ».

A ma famille,

Anne, dix ans d'écart et quelques ressemblances paraît-il.. mine de rien tu m'as probablement montré la voie de notre métier et je suis fière de prêter serment 9 ans après toi.

Toujours bien reçue lors de mes intermèdes bordelais, je vous souhaite le meilleur pour de longues années avec **Arnaud** et **Olivia**

Marion, je t'admire de tout mener de front en accompagnant **Léana** et **Alice** sur le chemin de la vie, je regrette de ne pas être plus présente pour vous, promis je vais essayer de faire mieux

Pierre, loin des yeux mais pas loin du cœur

Le cocon de bonheur que vous formez avec **Ashley** et **Kai** fait chaud au cœur, et j'ai hâte que l'on partage à nouveau de beaux moments ensemble, en famille.

A **mes parents**, merci de m'avoir donné les moyens d'apprendre toujours davantage jusqu'à aujourd'hui. Merci pour vos sacrifices et vos valeurs.

A nos **grands-parents** tous partis trop tôt, qui, je l'espère, sont fiers.

A **Christophe A.**, merci de ta bienveillance et de ta clémence, tu sais de quoi je parle.

A ceux qui sont couchés et à ceux qui les relèvent

A ceux qui étaient là quand la vie était moins drôle

TABLE OF CONTENTS

ABSTRACT	26
GLOSSARY OF TERMS	27
INTRODUCTION	28
METHODS	30
Study population	30
Data collection	30
Statistical analysis	32
RESULTS	32
Patients and cohort demographics data	34
Primary outcome	36
Secondary outcomes	36
Microbiological data	36
Antimicrobial therapeutic management	37
ICU mortality, hospital mortality and clinical success	39
DISCUSSION	40
Main findings	40
Relationship to previous papers	40
Study limitations	43
CONCLUSION	43
REFERENCES	44

Impact of an empirical combination therapy including an aminoglycoside on antimicrobial coverage in septic patients:

A prospective observational ancillary analysis of the AMINO III cohort.

Background: Aminoglycosides are recommended for treatment of septic shock in intensive care unit (ICU) patients, but it's still debated. The aim of this study is to evaluate the impact of empiric aminoglycoside adjunction in broadening antimicrobial spectrum. The management of septic shock in the ICU represents a major challenge for clinicians, and prompt initiation of antibiotic therapy is a critical intervention as early and effective antimicrobial therapy is associated with improved outcomes in patients with severe infections. To increase the probability of appropriate antimicrobial therapy, combination therapy, defined as the concomitant use of two or more antibiotics of different classes with different spectrum of activity, has been used in critically ill patients or those infected with multidrug resistant (MDR) pathogens.

Methods: We distinguished the three following categories of empirical antimicrobial therapy based on the antimicrobial susceptibility pattern of the causative pathogen(s):

First group of patients whom all pathogens identified were susceptible to BL, whatever their susceptibility to AG, a second group when at least one pathogen identified was resistant to BL, and susceptible to AG and a third group in which at least one pathogen identified was resistant to both BL and AG.

Results: the proportion of patients for whom the addition of AG improved bacterial coverage represented 23.4% (46/197) of the study cohort.

Conclusion:

In 23.4% (46/197) of our cohort's patients, an empirical combination therapy including an AG permitted to broaden the antimicrobial spectrum and thereby to have an appropriate empirical antimicrobial therapy.

These results support the current guidelines and common practices and impel to do further randomized controlled trials.

GLOSSARY OF TERMS

ICU: Intensive Care Unit

MDR: multi drug resistant pathogens

SSC: Surviving Sepsis Campaign

AG: Aminoglycoside(s)

BL: Betalactam(s)

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

AKI: Acute Kidney Injury

LOS: hospital length of stays

UECT: Unnecessary empirical combination therapy

AECT: Appropriate empirical combination therapy

IECT: Ineffective empirical combination therapy

MIC: minimal inhibition concentration of a bacteria

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

AST: antimicrobial susceptibility testing

TDM: therapeutic drug monitoring

ABW: adjusted body weight

TBW: total body weight

PK: Pharmacokinetic

INTRODUCTION

Sepsis and septic shock remain the leading cause of death in intensive care units (ICUs) of high income countries (1). The management of septic shock in the ICU represents a major challenge for clinicians, and prompt initiation of antibiotic therapy is a critical intervention (2) as early and effective antimicrobial therapy is associated with improved outcomes in patients with severe infections (3) (4–6). To increase the probability of appropriate antimicrobial therapy, combination therapy defined as the concomitant use of two or more antibiotics of different classes with different spectrum of activity, has been used in critically ill patients or those infected with multidrug resistant (MDR) pathogens. However, this antimicrobial strategy has been widely debated. The latest Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines limit antimicrobial combination therapy to patients with sepsis or septic shock at high risk of MDR pathogens and suggest against using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known(3). On the other hand, a meta-analysis led by Kumar *et al*, in 2010, showed a survival improvement with combination therapy over monotherapy in patients in septic shock (7). This positive outcome was found in the subgroup of patients with a mortality rate above 25% that were treated with an antimicrobial combination therapy including an aminoglycoside (AG).

An important limit in interpreting the available literature relies on the lack of distinction between the use of combination therapy as a dual therapy (also called double active combination therapy), i.e, two antibiotic agents with different mechanisms of action covering the same pathogen and the use of combination therapy to broaden empirical coverage provided by two antimicrobial agents in order to ensure that the pathogen is susceptible to at least one of the two components of the combination therapy (8). The use of dual therapy for critically ill patients has been driven by the potential additive or synergistic bactericidal activity observed *in vitro* while the use of combination therapy for broadening the antimicrobial spectrum has led to a 15 to 30% increase in the proportion of adequate empirical antimicrobial therapy, when compared to monotherapy

with beta lactams (BL) in different clinical settings (9,10). Although antimicrobial combination therapy could reduce the risk of delayed appropriate therapy, the clinical impact of such strategy remains unclear as observational studies and systematic reviews found discordant results among subgroups of critically ill patients (8,9,11–15).

In observational studies, combination therapies usually include a BL and an AG or a fluoroquinolone, depending on the suspected source of infection, patient immune status and comorbidities, the local epidemiology and resistance patterns (13,14). The wide variability in antimicrobial resistance prevalence worldwide may explain inconsistent positive outcomes in studies assessing the clinical benefit of antimicrobial combination therapy for critically ill patients (13,16). Although risk factors for MDR pathogens including prolonged hospital stay, prior hospital stay, and prior colonization or infection with MDR pathogens have been identified. It is still challenging to adequately determine those who may benefit from empirical antimicrobial combination therapy at bedside (17). As a consequence of the high mortality associated with inappropriate initial therapy, one could argue that empirical antimicrobial regimens should err on the side of over-inclusiveness (18).

Using the database of the large prospective multicenter international cohort of AMINO III study (19) investigating the practices of AG therapy in critically ill patients with septic shock, we conducted an ancillary post-hoc analysis to determine if an empirical combination therapy including a short course of AG and BL improves pathogen coverage in patients with septic shock and consequently results in increasing antimicrobial therapy adequacy.

Thus, the aim of this study was to evaluate the proportion of patients for whom the addition of an AG to the initial empirical antimicrobial therapy enabled appropriate antimicrobial therapy.

MATERIAL AND METHODS

The AMINO III study published elsewhere was a multicenter, prospective, international, observational cohort study (19) conducted in 59 ICUs from 5 countries that enrolled 931 ICU patients receiving an antimicrobial combination therapy comprising an AG for a septic shock. This study was registered in Clinical Trials (NCT02850029).

The present study is an ancillary analysis of the AMINO III study.

Study population

Were entered into the ancillary analysis all adult patients included in the AMINO III study and presenting the following criteria:

- Patients receiving antimicrobial combination therapy
- Patients with a documented infection
- Patients with antimicrobial susceptibility testing (AST) available for the causative pathogen(s).

Data collection

As previously described, data were collected by trained staff at each participating center, and then handled through the open-source REDCap Data Management Platform hosted at the Nîmes University Hospital.

Patient's characteristics, medical history and Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) were collected at admission. During ICU stay, the SOFA score and the Acute Kidney Injury Network (AKIN) score were recorded daily.

The source of infection and all microbiological cultures were recorded, including AST. The type of infection and antibiotics given were recorded.

We distinguished the three following categories of empirical antimicrobial therapy based on the antimicrobial susceptibility pattern of the causative pathogen(s):

- **BetaS** when all pathogens identified were susceptible to BL, whatever their susceptibility to AG.
- **BetaRAminoS** when at least one pathogen identified was resistant to BL, and susceptible to AG.
- **BetaRAminoR** when at least one pathogen identified was resistant to both BL and AG.

Additionally, dosing and TDM data when available (dose and frequency, time of dosing and sampling, therapy duration, maximal and minimal AG plasma concentrations, and target attainment rate) were recorded. When the actual MIC was not available, the susceptibility breakpoint MICs of the antibiotic administered were used to determine target attainment (i.e 8 mg/L for amikacin, 2 mg/L for gentamicin). The first dose per kg was calculated based on total body weight and adjusted body weight

Regarding the co-administered antibiotics on first day, we collected every antimicrobial drug administered and ranked them by pharmacological class and antimicrobial spectrum.

Additionally, the following outcome data were recorded: clinical success, ICU and hospital length of stays (LOS), and ICU and hospital mortality.

Clinical success was defined as the resolution of initial symptoms for which the initial antimicrobial therapy was prescribed at the end of therapy, **failure** was defined as the persistence of the initial symptoms, **relapse** was defined as the occurrence of a new infectious episode with the same identified pathogen, and **superinfection** was defined as the occurrence of a new infectious episode with a different pathogen.

Statistical analysis

Descriptive statistics of the primary outcome were reported using mean, standard deviation, median, and interquartile range (25th–75th percentile) for continuous variables. For categorical variables, frequencies and proportions were given. Three secondary outcomes were explored separately: ICU mortality, Hospital mortality and clinical success or failure.

For comparing groups, we used one way ANOVA for continuous variables while we used chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate, for categorical variables.

RESULTS

From the 971 patients initially included in the main AMINO III study, 40 were excluded because of missing data, 105 were not included because of the absence of microbiological samples, 316 because no bacterial pathogen was identified on the microbiological sample and 313 due to the lack of AST available (Figure 1). Finally, 197 patients were entered in the ancillary cohort.

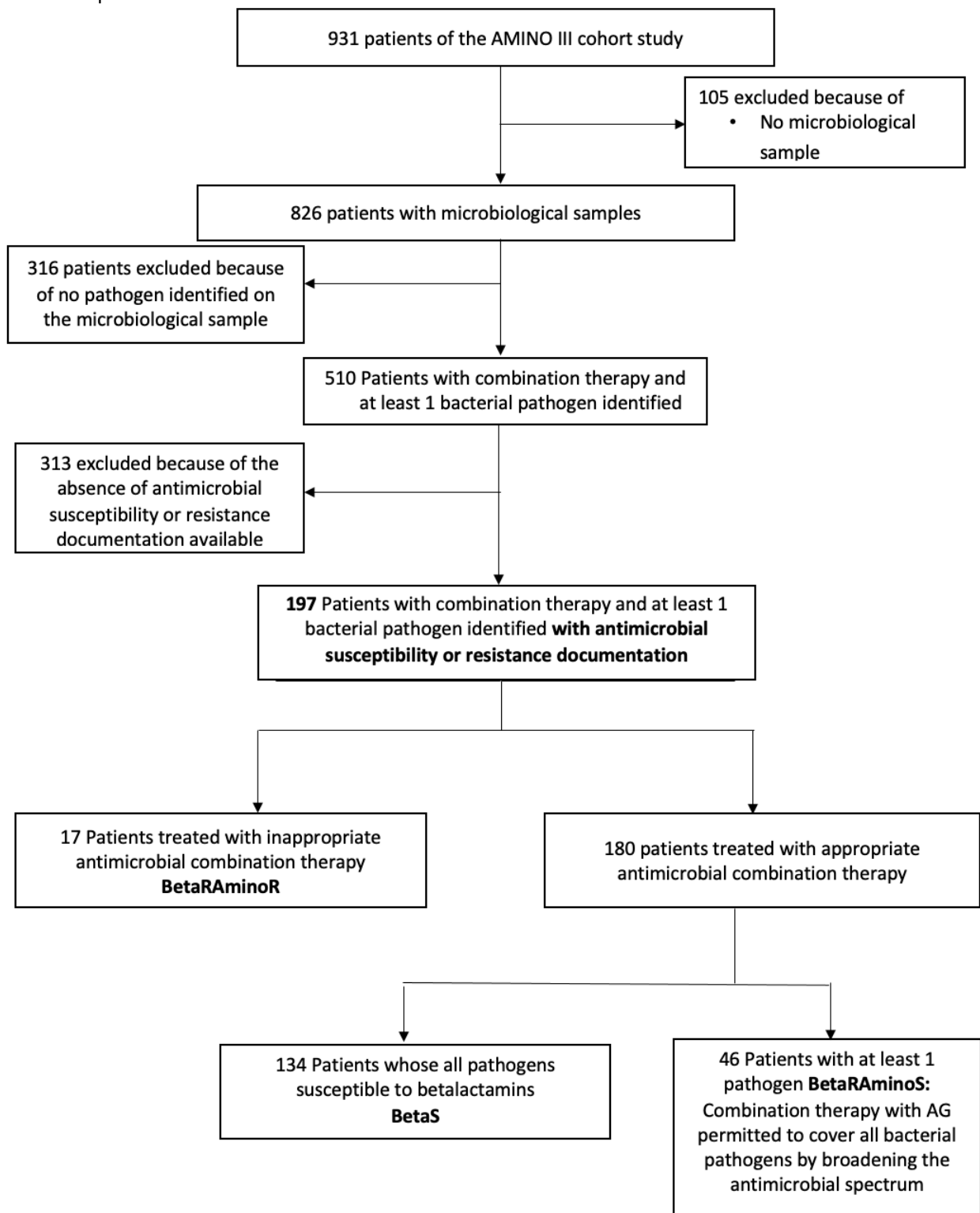


Figure 1: flow chart

Patients and cohort demographics data

AMINO III cohort population was comparable with our study population (Table 1).

Table 1: Patient's characteristics at baseline in the AMINO III cohort and the ancillary study population

Variables	AMINO III study cohort N=931	AMINOSPECTRUM study cohort N=197
Age (years, mean)	63+/-11	62+/-14
Male n (%)	564 (60)	121 (61)
Weight (kg, mean)	77+/- 20	77+/-20
Height (cm, mean)	169+/-9	169+/-10
BMI (kg/m ² , mean)	27+/-6	27+/-6
Type of admission:		
Surgical n (%)	417 (45)	72 (36)
Medical n (%)	512 (55)	124 (62)
SOFA score	8 (6-11)	8 (6-11)

Patient demographic data at inclusion are presented in Table 2, according to the three predefined categories. Among the 197 patients, mean age was 63 years old, 121/197 (61%) were male, 124/197 (63%) were admitted for a medical cause. The mean time between admission and the first dose of AG was 4.2 hours (\pm 7.5). There was no significant difference between the study population and the three groups. Over the 197 patients, 128 (67%) patients had a monomicrobial infection.

Table 2: Patients' characteristics at baseline between the 3 groups

Variables	Study cohort N=197	BetaS N=134	BetaRAminoS N=46	BetaRAminoR N=17	<i>P value</i>
Age (years)	62.9 ± 14.8	63.4 ± 14.6	60 ± 15.2	67.6 ± 14.5	0.166
Male n (%)	121 (61)	82 (61)	28 (61)	11 (65)	0.958
Weight TBW (kg)	77.4 ± 20.5	77.4 ± 20.8	77.4 ± 22.1	76.9 ± 12.8	0.994
Height (cm)	169.2 ± 10.3	169.4 ± 10.1	168.5 ± 11.6	169.5 ± 7.9	0.88
BMI (kg.m ⁻²)	27 ± 6.7	26.9 ± 6.7	27.4 ± 7.2	26.9 ± 4.9	0.912
Type of admission					0.644
Medical n (%)	124 (63)	85 (64)	30 (65)	9 (53)	
Surgical n (%)	72 (37)	48 (36)	16 (35)	8 (47)	
SAPS II	51.5 [39;66]	52 [39;66]	54 [39;64.5]	47.5 [36;52.5]	0.805
SOFA score	8 [6;11]	9 [6;11]	8 [6;11]	7 [4;9]	0.452
Creatinine level at D1 (µmol/L)	115.7 ± 86	112.3 ± 74	127.3 ± 119	112 ± 67	0.325

TBW: total body weight, BMI: body mass index, D1: first day of antimicrobial therapy including an AG

For continuous variables mean ± standard deviation or median [interquartile range] are given. For categorical variables, numbers (%) are given.

Primary outcome

In this sub-study, the proportion of patients for whom the addition of AG improved bacterial coverage represented 23.4% (46/197) of the study cohort.

Secondary outcomes

Microbiological data

Table 3 illustrates the different sites of infection, 56% of respiratory infections, 16% of urinary infections and 16% of intra-abdominal infections.

Urinary source of infection was numerically higher in the BetaRAminoR group (4/17, 23%) compared to BetaRAminoS and the BetaS groups (5/46, 10.9% and 22/134, 16.4%, respectively).

Table 3: Origins of documented infections

Sepsis' origin N(%)	Study population 197	BetaS 134	BetaRAminoS 46	BetaRAminoR 17
Pulmonary	111 (56)	71 (53)	31 (67.4)	9 (52.9)
Abdominal	32 (16.8)	19 (14.2)	9 (19.6)	4 (23.5)
Urinary	31 (15.7)	22 (16.4)	5 (10.9)	4 (23.5)
Isolated bloodstream	17 (8.6)	16 (11.9)	1 (2.2)	0
Other	6 (3)	6 (4.5)	0	0

CSF: cerebrospinal fluid, Other includes skin and soft tissues

As shown in Table 4, 94/291 (32.3%) of the pathogens identified were Gram positive and 197/191 (67.7%) were Gram negative bacteria, without significant difference between groups. The predominant bacteria were *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Table 4: Descriptive microbiological epidemiology

	Study cohort N=197 patients X=291 bacteria (100)	BetaS N=134 patients X=178 bacteria (60.1)	BetaRAminoS N=46 patients X=80 bacteria (27.5)	BetaRAminoR N=17 patients X=33 bacteria (11.3)	<i>P value</i>
N=patients infected					
X=Number of bacterial pathogens (%)					
Gram positive bacteria	94 (32.3)	59 (20)	22 (7.6)	13 (4.5)	0.572
<i>Staphylococcus aureus</i>	39 (13)	22 (7.6)	13 (4.5)	4 (1.4)	
Staphylococcus coagulase negative	10 (3.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	3 (1)	
<i>Enterococcus spp</i>	14 (4.8)	5 (1.7)	5 (1.7)	4 (1.4)	
• <i>Enterococcus faecalis</i>	10 (3.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	
• <i>Enterococcus faecium</i>	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	
<i>Streptococcus spp</i>	28 (9.6)	24 (8.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	
Other	3 (1)	3 (1)	0	0	
Gram negative bacteria	197 (67.7)	119 (40.1)	58 (20)	20 (6.9)	0.181
Enterobacteriales	147 (50.5)	90 (31)	46 (15.8)	11 (3.8)	
• <i>Escherichia coli</i>	69 (23.7)	45 (15.5)	20 (6.9)	4 (1.4)	
• <i>Klebsiella spp</i>	32 (11)	21 (7.2)	7 (2.4)	4 (1.4)	
• <i>Enterobacter cloacae</i>	8 (2.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	0	
• <i>Citrobacter spp</i>	4 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	
• <i>Proteus spp</i>	8 (2.7)	4 (1.4)	3 (1)	1 (0.3)	
• <i>Serratia spp</i>	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0	
• other	20 (6.9)	12 (4.1)	7 (2.4)	1 (0.3)	
Nonfermenting Gram-negative bacilli	42 (14.4)	25 (8.6)	11 (3.8)	6 (2.1)	
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 (12)	23 (8)	8 (2.7)	4 (1.4)	
• <i>Acinetobacter spp</i>	5 (1.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	
Anaerobic gram-negative pathogens	8 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.3)	3 (1)	

Results are given as numbers and percentages

Antimicrobial therapeutic management

As shown in Table 5, 126/197 (64%) of patients received Amikacin and 71/197 (36%) received gentamicin.

Overall, antimicrobial therapy was appropriate in 180/197 (91.3%) of all patients and 134/197 (68%) when considering BL monotherapy. In this post-hoc ancillary analysis, TDM data was available for 108/197 patients (55,1%). The targeted plasma concentration was attained in 81/108 patients (75%), and it was comparable between the three groups.

Table 5: Antimicrobial therapeutic management.

N= patients (%)	Study cohort N=197	BetaS N=134	BetaRAminoS N=46	BetaRAminoR N=17
Aminoglycoside therapy				
• Amikacin	126 (64)	80 (59.7)	33 (71.7)	13 (76.5)
• Gentamicin	71 (36)	54 (40.3)	13 (28.3)	4 (23.5)
First dose (mg/kg of ABW)				
• Amikacin	26.4 ± 6	26.8 ± 6.7	24 ± 7.3	23.1 ± 9
• gentamicin	6.8 ± 2.2	6.84 ± 2.5	6 ± 2.2	4.1 ± 3.1
First dose (mg/kg of TBW)				
• Amikacin	18.6 ± 9.9	26 ± 4.7	23.6 ± 5.6	23.9 ± 4.8
• gentamicin	6.3 ± 2.1	6.5 ± 2.2	5.9 ± 10.7	3.9 ± 2
Therapeutic Drug Monitoring				
N= patients	N = 108 (55.1)	N = 78 (58.2)	N = 23 (51.1)	N = 7 (41.2)
Cmax value measured after first dose				
• Amikacin	80	55	19	6
• Gentamicin	28	24	3	1
Cmax value (mg/L) mean				
• Amikacin	74.95 ± 29.25	78.7 ± 34.8	63 ± 23	74 ± 39.5
• Gentamicin	22.27 ± 6.34	21.16 ± 7.7	19.15 ± 13	18
Targeted Cmax attainment after first dose				
All AG	81 (75)	59 (74.7)	17 (77.3)	5 (71.4)
• Amikacin	64 (59.3)	44 (55.7)	15 (68.2)	5 (71.4)
• Gentamicin	17 (15.7)	15 (19.2)	2 (4.4)	0
Co-administered antimicrobial agent on D1				
Betalactams				
• Penicillins +/- betalactamase inhibitor	21 (10.6)	19 (14.2)	1 (2.2)	1 (5.9)
• C1G/C2G/C3G	40 (20.3)	30 (22.4)	8 (17.4)	2 (11.8)
• Cefepime	14 (7.1)	6 (4.5)	7 (15.2)	1 (5.9)
• Ceftazidime	9 (4.6)	5 (3.7)	2 (4.3)	2 (11.8)
• Ureidopenicillins +/- betalactamase inhibitor	79 (40.1)	56 (41.8)	17 (36.9)	6 (35.3)
• Carbapenem	37 (18.8)	20 (14.9)	10 (21.7)	7 (41.2)
Imidazole	15 (7.6)	9 (6.7)	6 (13)	0
Cocci gram positive coverage :	52 (26.4)	36 (26.9)	10 (21.7)	7 (41.2)
• Vancomycin	24 (12.2)	17 (13)	2 (4.4)	5 (29.4)
• Linezolid	17 (8.6)	12 (8.9)	5 (10.9)	0
• other	12 (6.1)	7 (5.2)	3 (6.5)	2 (11.8)
Quinolones	5 (2.5)	3 (2.2)	2 (4.3)	0
Other	14 (7.1)	5 (3.7)	4 (8.7)	5 (29.4)

ABW: adjusted body weight, IBW: Ideal body weight, TBW: Total body weight, The ABW was calculated as follow: $IBW + 0.4 \times (TBW - IBW)$, The Cmax attainment is defined as a Cmax above 20 mg/L for gentamicin or above 60 mg/L for amikacin

For continuous variables. mean ± standard deviation or median [interquartile range] are given. For categorical variables. numbers (%) are given.

ICU mortality, Hospital mortality and clinical success

As shown in Table 6, the ICU mortality rate in the study population was 25.4%, the median length of stay (LOS) in the ICU was 13 days [5;31] days, the hospital mortality rate was 31% and the median LOS was 26 days [13;44]. All these data did not differ significantly between the study population and the three subgroups. Clinical success was evaluated in 183/197 (92.8%) patients showing a success rate of 74.3%, without statistical difference between the three subgroups.

Table 6: Clinical outcomes

N= patients (%)	All N=197	BetaS N=134	BetaRAminoS N=46	BetaRAminoR N=17	<i>P value</i>
ICU mortality	50 (25.4)	36 (26.9)	9 (19.6)	5 (29.4)	0.565
ICU LOS (days)	13 [5;31]	10 [5;23.7]	19 [7;38.7]	13 [4;31]	
Hospital mortality	61 (31)	44 (32.8)	12 (26.1)	5 (29.4)	0.687
Hospital LOS (days)	26 [13;44]	23 [11.3;41.8]	30 [20.5;53.8]	35 [15;61]	
Patients with clinical outcome evaluation N= patients (%)	N=183	N=123	N=43	N=17	
Treatment efficacy					
• Success	136 (74.3)	96 (78)	29 (67.4)	11 (64.7)	0.056
• Failure	14 (7.7)	11 (8.9)	2 (4.7)	1 (5.9)	
• Relapse	10 (5.5)	6 (4.9)	4 (9.3)	0	
• Superinfection	20 (10.9)	10 (8.1)	6 (14)	4 (23.5)	
• MDR emergence	3 (1.6)	0	2 (4.7)	1 (5.9)	

ICU : Intensive Care Unit, LOS = length of stay, MDR = multi drug resistant pathogens

For continuous variables median [interquartile range] are given. For categorical variables, numbers (%) are given.

DISCUSSION

Main findings

The aim of this study was to determine if an empirical combination antimicrobial therapy, including an AG is an effective strategy to increase antimicrobial coverage in an international multicenter cohort of septic patients. Our study demonstrates that AG was the only active drug of the combination antimicrobial therapy in 46/197 (23.4%) of septic patients. However, no significant difference for clinical outcomes was found between the three study groups.

Relationship to previous papers

Although a combination therapy as empirical treatment for septic shock is recommended in many international guidelines including the Surviving Sepsis Campaign (3), the benefit of such strategy is still debated. No strong evidence has proved that a combination antimicrobial therapy including an AG improves survival outcomes.

In the last decades, conflicting results have been reported. Various studies (RCT and observational cohorts) failed to demonstrate the benefit of a combination therapy on in-hospital mortality and for various infection sites, (20), (21), (22), (23) (24). A systematic review published in 2014 did not find any significant differences regarding all-cause mortality and treatment failure (25). However, only 22 of the 69 included studies used the same BL in both study arms. Most of these studies found, in fact, an advantage of broad-spectrum BL monotherapy when compared with a narrower-spectrum BL combined with an AG.

Despite our study couldn't establish a correlation with clinical outcomes (mortality and clinical success), this can be explained by several confounders: antibiotics regimen was upgraded or de-escalated according to the AST of the identified pathogens, and it also well known that definitive antimicrobial therapy has a strong prognostic impact.

A strategy combining a BL to AG may offer the advantages to spare broad spectrum antibiotics. This approach deserves further investigation to show any beneficial effect of combination therapy with an AG.

Additionally, in these studies, the doses of AG administered to the patients were under the recommended weight-based doses while failure to achieve targets on initial dosing has been associated with clinical failure with AG. In the present study while higher weight-based dosing were used, still 20-25% of patients did not achieve pharmacokinetic (PK) targets on initial dosing. However, this proportion was well balanced between groups and did not affect clinical outcomes.

On the other hand, Kumar *et al.* showed in a retrospective study in 2010 (29), that the use of combination therapy in patient with septic shock reduced 28-days mortality, length of ICU and hospital stay. Many of these cornerstones are well explained in a narrative review published by Vazquez-Grande *et al.* (30).

In a single center study published in 2010, (31), concerning patients with Gram-negative bacilli bacteremia hospitalized in ICU for severe sepsis or septic shock, the initial combination therapy (mostly by adding an AG in this study) made it possible to significantly increase the rate of adequacy of the effective antimicrobial therapy (88% vs 64%) defined by at least one of the two antimicrobials active on the isolated pathogen compared to monotherapy. Addition of an AG to broad-spectrum antimicrobial therapy (carbapenem, 4GC, piperacillin-tazobactam) increased the adequacy rate of initial antimicrobial therapy in a magnitude of 5% to 12%. In a Spanish multicentric cohort study led by Garnacho-Montero *et al.* (9), an initial use of combination therapy significantly reduces the likelihood of inappropriate antimicrobial therapy (56.7% vs. 90.5%), associated with an excess mortality with monotherapy estimated to be 13.6%.

All these studies were either single center studies or country-level studies that may not reflect worldwide epidemiology. In the present international cohort, the addition of an AG to the pivotal

antibiotic enabled to increase the adequacy of the antimicrobial therapy from 68% to 91.3% demonstrating the benefit of combination therapy to broaden antimicrobial spectrum in countries that may have different levels of antimicrobial resistance.

In comparison, a single-center propensity-based study over 9 years (32), comparing patients treated with empirical monotherapy or combination therapy including an AG, found that the adequacy of the initial antibiotic regimen increased from 82% with single BL to 92% with combination regimen. Moreover, in combination-treated patients, 12% of documented pathogens were only susceptible to AG. In our study, the broadening of the antibacterial coverage is indeed higher than in the current literature: this may be explained by the multicenter international design, including all type of bacterial ecology and all type of patients and sources of infections.

In 2020, a retrospective observational study (33), including patients with sepsis or septic shock and positive blood culture, showed that a combination therapy with BL and one single dose of gentamicin at admittance was associated with a decreased risk of mortality and was not associated with AKI. Furthermore, saturated tubular cells in the renal cortex are suggested to be targets for toxic effects of gentamicin and therefore a possible cause of AKI. By adding only one single dose, the patients still gain the advantage of a wider antibiotic spectrum but the tubular cells may be spared from saturation, and might not develop AKI. In the present study although we did not investigate specifically AG related AKI, the main AMINO III study did not demonstrate any increase in renal dysfunction on short courses of AG (19).

Study limitations

The main strength of this study was that it was from a prospective international cohort.

However, this study has several limitations. Although the initial AMINO III cohort was prospective, our ancillary study had some missing data, especially concerning the AST of the identified pathogens.

Second, there was no predefined protocol regarding the choice of the antibiotics administered, let at the physician's discretion. Likewise, dose and TDM of the AG were at the physician's discretion, and we can observe that TDM was available in only 55% of our cohort which is in accordance with previously published studies.

Third, healthcare setting and previous antibiotics exposure that are well recognized risks of infections with MDR pathogens were not recorded precluding to investigate in a multivariate analysis the risk factors for the need of an AG to broaden the spectrum. Further studies integrating the risk factors of inappropriate antimicrobial monotherapy should be conducted to better identified which population would benefit more from combination therapy for sepsis management.

CONCLUSION

In an era of rising antimicrobial resistance rates, choosing empirical appropriate antimicrobial therapy is an increasing challenge, especially in critically ill patients.

In light of these results, further randomized controlled trials are warranted to assess the impact of such combination therapy including an AG.

REFERENCES

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent JL, éditeurs. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1726-34.
2. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program*. *Critical Care Medicine*. août 2014;42(8):1749-55.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. nov 2021;47(11):1181-247.
4. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections. *Chest*. févr 1999;115(2):462-74.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Critical Care Medicine*. juin 2006;34(6):1589-96.
6. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest*. juill 2000;118(1):146-55.
7. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study: *Critical Care Medicine*. août 2010;38(8):1651-64.
8. Ripa M, Rodríguez-Núñez O, Cardozo C, Naharro-Abellán A, Almela M, Marco F, et al. Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 déc 2017;72(12):3443-52.
9. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*: *Critical Care Medicine*. août 2007;35(8):1888-95.
10. Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, Capitano B, Linden PK, Shutt K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infections in the Intensive Care Unit: can the adequacy of empirical β -lactam antibiotic therapy be improved? *International Journal of Antimicrobial Agents*. nov 2007;30(5):458-62.
11. Heffernan AJ, Sime FB, Sun J, Lipman J, Kumar A, Andrews K, et al. β -lactam antibiotic versus combined β -lactam antibiotics and single daily dosing regimens of aminoglycosides for treating serious infections: A meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. mars 2020;55(3):105839.
12. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med*. juill 2022;48(7):841-9.
13. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juill 2013;57(2):208-16.
14. Albasanz-Puig A, Gudiol C, Puerta-Alcalde P, Ayaz CM, Machado M, Herrera F, et al. Impact of the Inclusion of an Aminoglycoside to the Initial Empirical Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections in Hematological Neutropenic Patients: a Propensity-Matched Cohort Study (AMINOLACTAM Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 16 juill 2021;65(8):e00045-21.
15. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A, et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with

- Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 févr 2022;66(2):e01744-21.
16. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* juill 2017;17(7):726-34.
 17. Kumar A. Optimizing Antimicrobial Therapy in Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Clinics.* oct 2009;25(4):733-51.
 18. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest.* nov 2009;136(5):1237-48.
 19. The Azurea Network, Roger C, Louart B, Elotmani L, Barton G, Escobar L, et al. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Ann Intensive Care.* déc 2021;11(1):49.
 20. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2000;44(8):2028-33.
 21. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Infection.* avr 2017;74(4):331-44.
 22. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* août 2004;4(8):519-27.
 23. Deelen JWT, Rottier WC, Buiting AGM, Dorigo-Zetsma JW, Kluytmans JAJW, van der Linden PD, et al. Short-course aminoglycosides as adjunctive empirical therapy in patients with Gram-negative bloodstream infection, a cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* févr 2021;27(2):269-75.
 24. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of Antibiotic-Resistant Bacteria in Cases of Peritonitis After Intraabdominal Surgery Affects the Efficacy of Empirical Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 1 sept 1996;23(3):486-94.
 25. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 7 janv 2014 [cité 24 août 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003344.pub3>
 26. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *The American Journal of Medicine.* oct 1984;77(4):657-62.
 27. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Mortality in Patients with Gram-Negative Bacteremia. *Journal of Infectious Diseases.* 1 mars 1984;149(3):443-8.
 28. Cobussen M, Stassen PM, Posthouwer D, van Tiel FH, Savelkoul PHM, Havenith T, et al. Improving peak concentrations of a single dose regime of gentamicin in patients with sepsis in the emergency department. Selby NM, éditeur. *PLoS ONE.* 22 janv 2019;14(1):e0210012.
 29. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*: *Critical Care Medicine.* sept 2010;38(9):1773-85.
 30. Vazquez-Grande G, Kumar A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2 févr 2015;36(01):154-66.

31. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Sepsis Due to Gram-Negative Bacteria: a Retrospective Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 mai 2010;54(5):1742-8.
32. Llitjos JF, Meslin S, Bredin S, Jamme M, Pène F. Aminoglycosides for the treatment of septic shock: a propensity-based study. *Crit Care*. déc 2020;24(1):567.
33. Liljedahl Prytz K, Prag M, Fredlund H, Magnuson A, Sundqvist M, Källman J. Antibiotic treatment with one single dose of gentamicin at admittance in addition to a β -lactam antibiotic in the treatment of community-acquired bloodstream infection with sepsis. Payne M, éditeur. *PLoS ONE*. 30 juill 2020;15(7):e0236864.

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.*

THESE DE DOCTEUR EN MEDECINE : EVE PAYAN

RESUME

Contexte : Le sepsis est une des premières causes de mortalité dans le monde, une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être initiée le plus rapidement possible, réduisant ainsi le risque d'antibiothérapie inadaptée, améliorant ainsi la morbi-mortalité des patients.

Une association d'antibiotiques par ajout d'un aminoside est fréquemment utilisée afin d'élargir le spectre antibactérien.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact de l'ajout d'un aminoside sur l'élargissement du spectre antibiotique.

Méthodes : Il s'agit d'une étude ancillaire d'une cohorte prospective, observationnelle, internationale, multicentrique de mai 2016 à août 2017.

Tous les patients inclus étaient en choc septique, traités de façon probabiliste par une association d'antibiotiques contenant un aminoside, avec une documentation bactérienne et un antibiogramme.

Trois groupes étaient déterminés : un groupe où tous les germes étaient sensibles aux bêtalactamines, un groupe où au moins un germe identifié était sensible uniquement à l'aminoside et un groupe où au moins un pathogène était résistant aux différents antibiotiques, avec une antibiothérapie probabiliste inadaptée.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients chez qui l'aminoside est le seul antibiotique actif sur le(s) bactérie(s) identifiée(s), permettant ainsi une antibiothérapie probabiliste adéquate par élargissement du spectre.

Résultats : Chez 23.4% des patients (46/197), l'aminoside a permis une antibiothérapie probabiliste appropriée par élargissement du spectre.

Conclusion : Chez 23,4% des patients de notre cohorte, l'adjonction d'un aminoside à l'antibiothérapie probabiliste initiale a permis d'élargir le spectre antibiotique et ainsi d'avoir une antibiothérapie appropriée aux pathogènes identifiés. Ces résultats encouragent les recommandations et pratiques actuelles, de façon concordante à d'autres études de la littérature.

SPECIALITE : ANESTHESIE REANIMATION

MOTS-CLES: Aminosides, Sepsis, association d'antibiotiques, réanimation

KEYWORDS: Aminoglycoside, antibiotics, sepsis, combination therapy, Intensive care unit