



Optimisation des antibiotiques dans les populations particulières Le patient de réanimation

Dr Pierre Fillâtre
Service de Réanimation polyvalente
CH St Brieuc



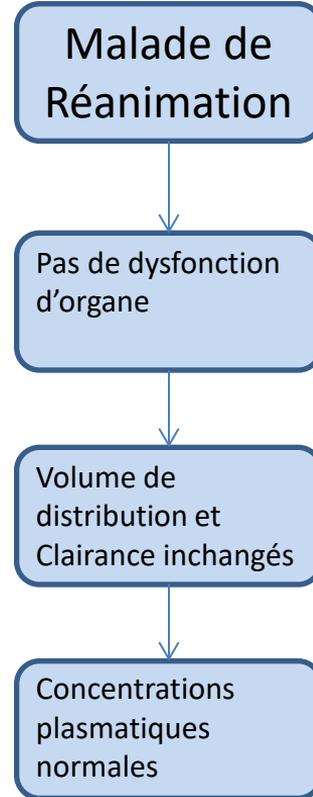
Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

- **Intérêts financiers :** Non
- **Liens durables :** Non
- **Interventions ponctuelles :** Orateur rémunéré congrès sur fibrose pulmonaire (Re-imagine)
- **Intérêts indirects :** Prise en charge des JNI 2015 (Pfizer)

Introduction

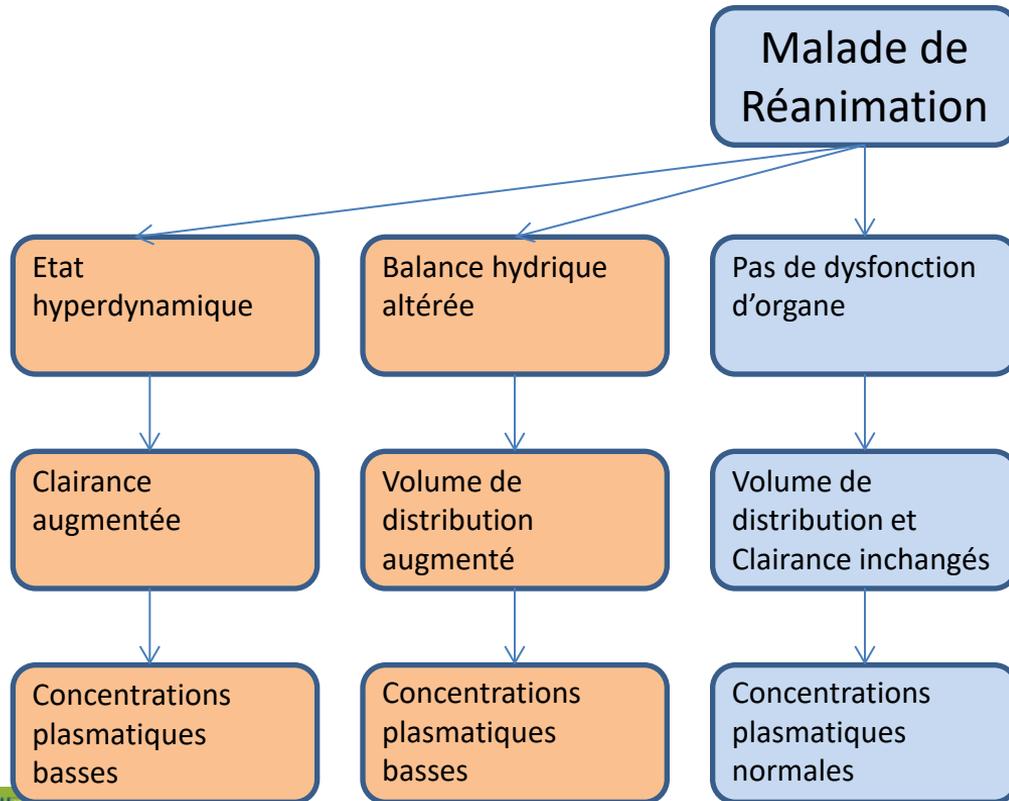
Introduction

Le patient de réanimation



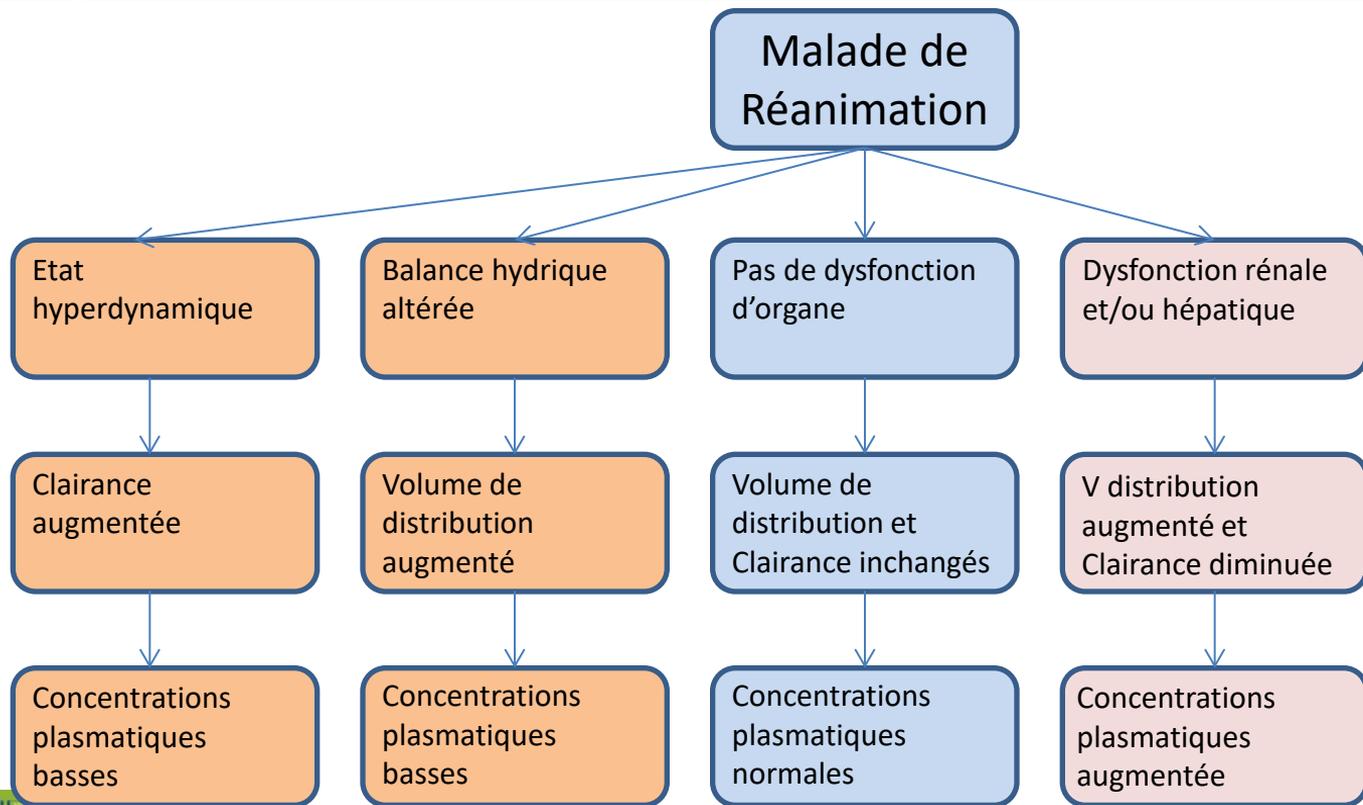
Introduction

Le patient de réanimation



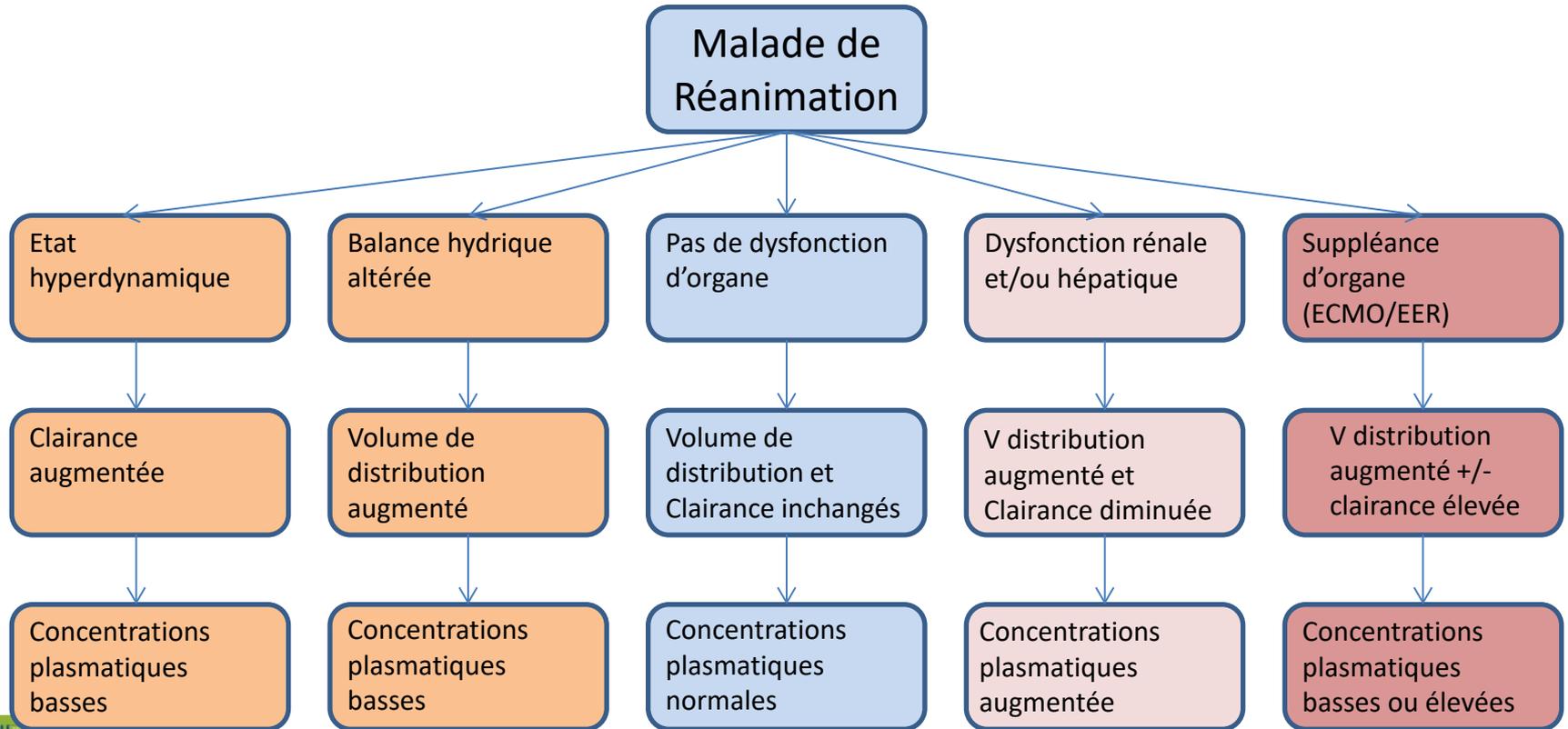
Introduction

Le patient de réanimation



Introduction

Le patient de réanimation



Introduction

Le patient de réanimation

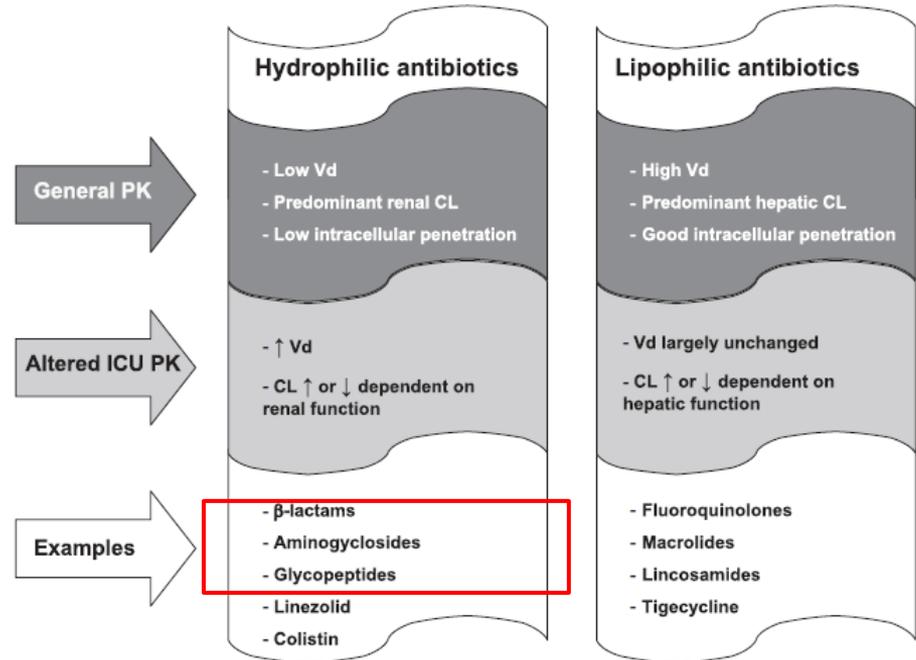
- Familles d'antibiotiques abordées

- Béta-lactamines (surtout)
- Aminosides
- Glycopeptides (Vancomycine)



Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

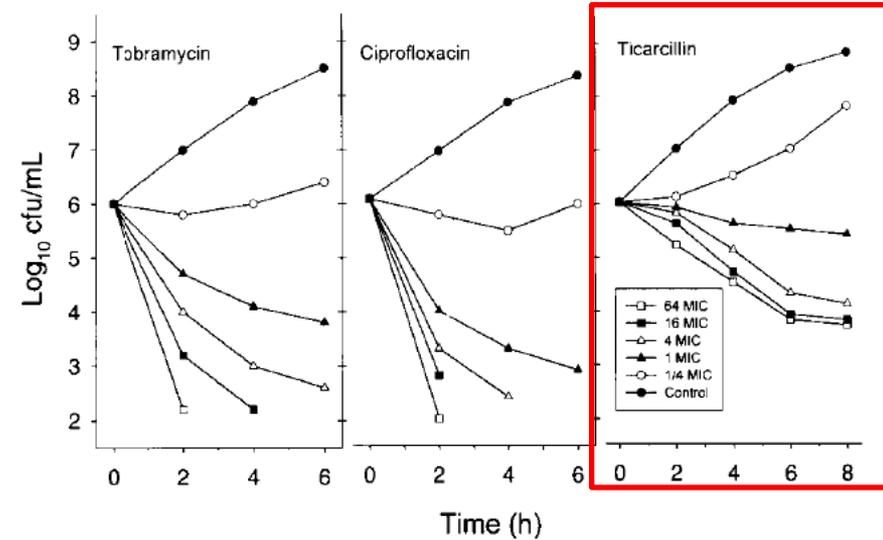
Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman, FJFICM, MD



Les béta lactamines

Béta lactamines quel objectif PK PD?

- Pas de gain à augmenter les doses au-delà de 4 à 6 fois la CMI



Craig WA, *Clin Infect Dis* 1998

Béta lactamines quel objectif PK PD?

- Pas de gain à augmenter les doses au-delà de 4 à 6 fois la CMI
- Eviter l'émergence de mutants résistants

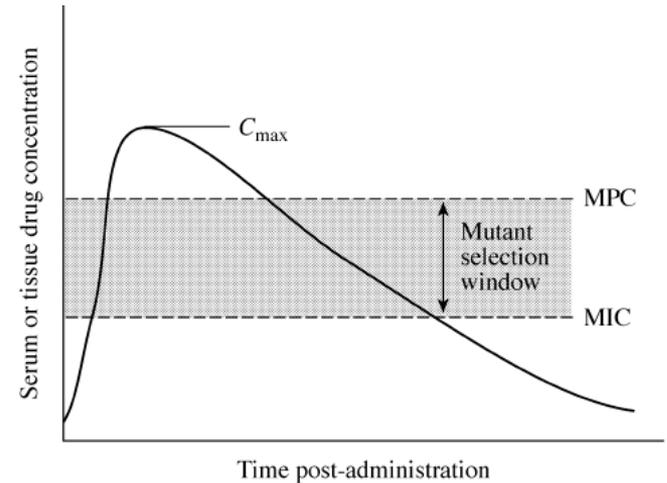
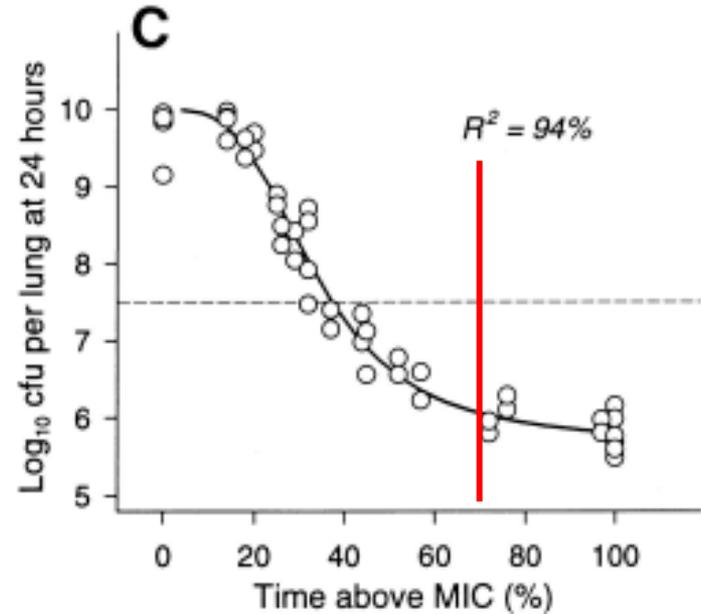


Figure 1. Pharmacodynamic depiction of the mutant selection window. A hypothetical pharmacokinetic profile is shown in which MIC and MPC are arbitrarily indicated. Double-headed arrow indicates the mutant selection window.

Drlica K, *J Antimicrob Chemother* 2003

Béta lactamines quel objectif PK PD?

- Pas de gain à augmenter les doses au-delà de 4 à 6 fois la CMI
- Eviter l'émergence de mutants résistants
- Activité temps-dépendant



Craig WA, *Clin Infect Dis* 1998

Béta lactamines

Exposition plus forte chez les patients de réanimation?



2008

Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections

Peggy S. McKinnon^a, Joseph A. Paladino^{b,c}, Jerome J. Schentag^{b,c,*}

- 107 patients dans 2 études prospectives
- Bactériémies traitées par ceftazidime et cefepime
- Evaluation du paramètre PK/PD $T > CMI$
 - Guérison clinique
 - Guérison microbiologique
 - Hémocultures 48-96h ou post traitement

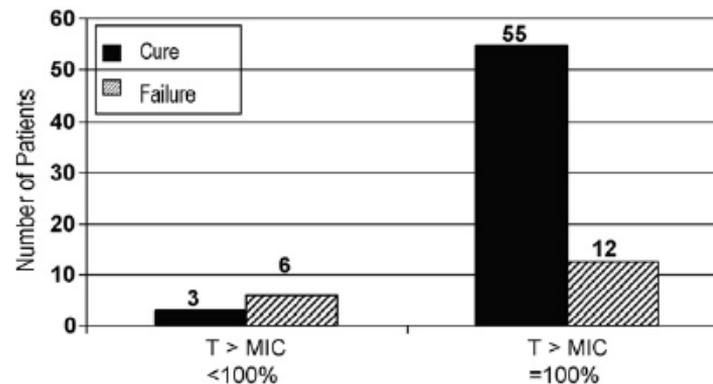


Fig. 3. Clinical cure rates for patients with duration of time that the serum concentration exceeds the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) of 100% or <100%.

Béta lactamines

Exposition plus forte chez les patients de réanimation?

Table 7
Characteristics of patients with area under the inhibitory curve (AUC) < 500

Organism/site	MIC	AUC (=AUC ₀₋₂₄ /MIC)	T>MIC (%)	Drug	Response	
					Clinical	Bacteriological
<i>Providencia stuartii</i> /blood	32	22	34	CP	F	E
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /wound	16	51	46	CP	F	P
<i>P. aeruginosa</i> /blood	16	63	74	CP	F	P
<i>Staphylococcus aureus</i> /blood, wound	16	95	100	CZ	F	P
<i>P. aeruginosa</i> /urine	16	126	100	CZ	F	E
<i>S. aureus</i> /sputum	4	191	71	CP	F	P
<i>Escherichia coli</i> /blood, urine	8	193	100	CP	C	E
<i>P. aeruginosa</i> /sputum	4	221	66	CP	C	P
<i>P. aeruginosa</i> /urine	2	232	78	CZ	C	E
<i>P. aeruginosa</i> /urine	2	269	85	CP	F	P
<i>S. aureus</i> /blood	2	313	100	CP	F	E
<i>P. aeruginosa</i> /blood, urine	4	374	100	CZ	C	E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> /urine	2	406	86	CP	C	E
<i>S. aureus</i> /blood	4	438	53	CZ	F	E
<i>E. coli</i> /blood, urine	0.5	454	100	CZ	F	E
<i>S. aureus</i> /blood	2	464	100	CP	F	E

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC₀₋₂₄, area under the concentration–time curve for 24 h of dosing; T>MIC, time above the MIC; CP, cefepime; CZ, ceftazidime; C, cure; F, failure; E, eradication; P, persistence.

Béta lactamines

Evaluation prospective du paramètre PK/PD en réanimation



DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

- Prospectif, multicentrique, 10 pays, 68 centres
- 361 patients
- Recherche meilleur critère PK/PD entre l'évolution clinique et l'exposition parmi
 - T>CMI pdt 50 ou 100%
 - T>4.CMI pdt 50 ou 100%

Table 1. Definitions Used for Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Clinical Endpoints

Positive clinical outcome	Completion of treatment course without change or addition of antibiotic therapy, and with no additional antibiotics commenced with 48 h of cessation. De-escalation to a narrower spectrum antibiotic was permitted but excluded from the clinical outcome analysis.
Negative clinical outcome	Any clinical outcome other than positive clinical outcome.

Béta lactamines

Evaluation prospective du paramètre PK/PD en réanimation



DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

2014

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

- Résultats
 - 248 patients infectés (73% documentation)
 - Association pronostic:
 - %T>CMI 50% et 100%
 - Pas d'effet si exposition à 4.CMI

Béta lactamines

Evaluation prospective du paramètre PK/PD en réanimation



DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

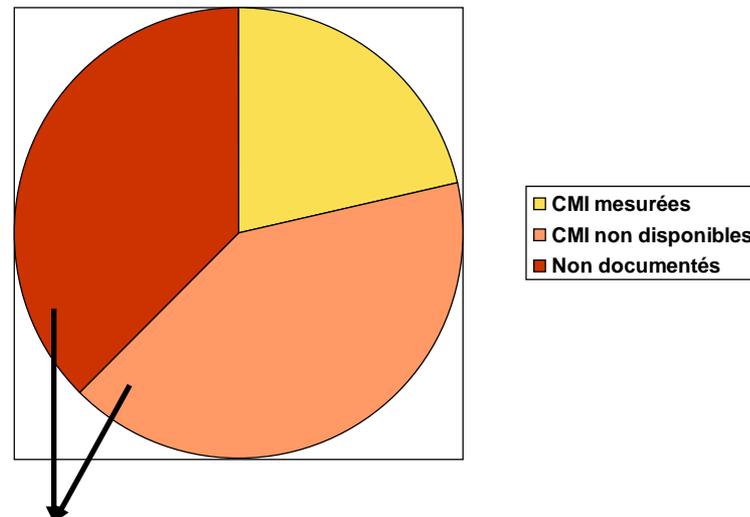
Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

2014

Résultats

- 248 patients infectés (73% documentation)
- Association pronostic:
 - %T>CMI 50% et 100%
- Pas d'effet si exposition à 4.CMI

Mais sur les 248 patients infectés:



CMI => concentration critique EUCAST

-Pénalisation des patients infectés avec les bactéries les plus sensibles

Béta lactamines

Recommandations formalisées d'experts

- ✓ **Stratégie de réduction de l'utilisation d'antibiotiques à visée curative en réanimation SFAR / SRLF / SPILF / SFM**
- Pour les infections sévères en réanimation, **il faut probablement maintenir les concentrations plasmatiques des bétalactamines pendant au moins 70% du temps supérieures à la CMI pour garantir le succès thérapeutique**
(Accord faible)
 - **Il faut probablement atteindre un objectif plus élevé ($C_{\min} / CMI > 4 \text{ à } 6$)**
(Accord fort)

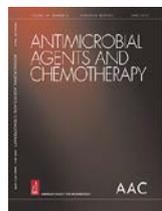
Brettonnière C, *Intensive Care Med* 2015

Quelles sont les données chez les patients de réanimation?

ETUDES DE PHARMACOCINÉTIQUE

Béta lactamines

Quelle exposition chez les patients de réanimation?



Altered Pharmacokinetics of Ceftazidime in Critically Ill Patients

C. M. H. GÓMEZ,* J. J. CORDINGLY,† AND M. G. A. PALAZZO
Department of Intensive Care and Anaesthesia, Charing Cross Hospital,
London W6 8RF, United Kingdom

Received 3 April 1998/Returned for modification 3 November 1998/Accepted 5 May 1999

1999

- Rétrospectif monocentrique, 15 patients
- APACHE 2 médian à 12
- Clairance_{créatinine} 61,1 +/- 24,9 mL/min
- Ceftazidime 2 g / 8h
- Administration bolus sur 2 minutes

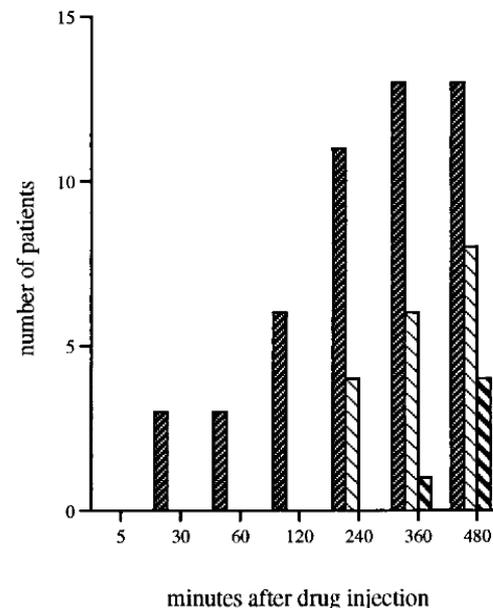


FIG. 2. Numbers of patients with serum ceftazidime concentrations below target levels. ▨, ceftazidime concentration of $<32 \mu\text{g/ml}$ (which is four times the MIC_{90} for *P. aeruginosa*); ▩, ceftazidime concentrations of $<16 \mu\text{g/ml}$ (which is four times the MIC_{90} for other gram-negative rods, including *E. cloacae*); ▧, ceftazidime concentrations of $<8 \mu\text{g/ml}$ (which is the MIC_{90} for *P. aeruginosa*). All patients had concentrations in serum greater than $4 \mu\text{g/ml}$ (MIC_{90} for *E. cloacae*).

Béta lactamines

Quelle exposition chez les patients de réanimation?



RESEARCH

Open Access

Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Thierry Dugernier³, Herbert Spapen⁴, Isabelle Delattre⁵, Xavier Wittebole², Daniel De Backer¹, Brice Layeux⁶, Pierre Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹ and Frédérique Jacobs^{6*}

2010

- Prospectif multicentrique, 80 patients
- PK au cours des premières 24 heures
- APACHE 2 médian à 22
- Clairance_{créatinine} < 50 mL/min: 51% des cas
- Antibiotiques administrés sur 30 minutes

Table 3: Adequate concentrations of the four drugs,

	meropenem (n = 16)	ceftazidime (n = 18)	cefepime (n = 19)	piperacillin-tazobactam (n = 27)
T > 4 × MIC (%)	57 (25-100)	45 (8-100)	34 (10-100)	33 (0-100)
Adequate PK, n (%)	12 (75)	5 (28)	3 (16)	12 (44)

Data are expressed as counts (percentage) or median (range).

Net constat d'échec pharmacocinétique +++

- Patients de réanimation
- Perfusions courtes < 30 minutes

COMMENT OPTIMISER L'EXPOSITION?

Béta lactamines

Optimisation de l'exposition – données rétrospectives

Clinical Infectious Diseases



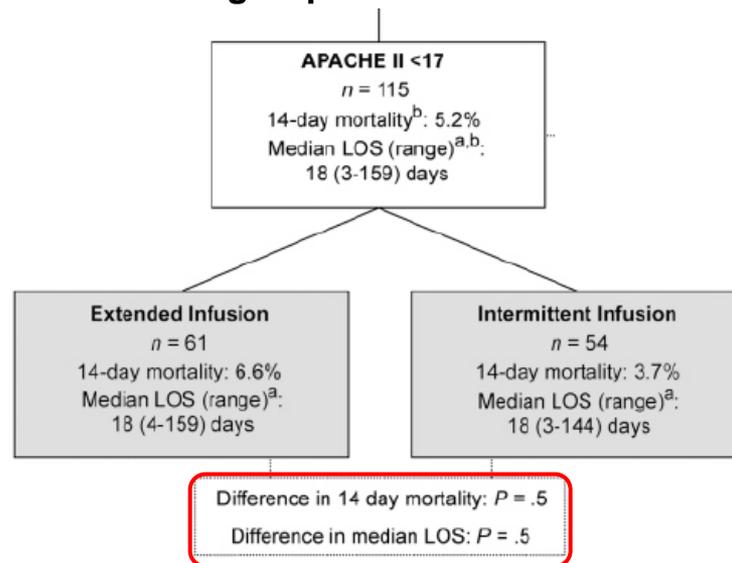
Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr.,^{1,2} Ben Lomaestro,³ and George L. Drusano²

¹Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, ²Ordway Research Institute, and ³Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York

- Rétrospectif, monocentrique, 194 patients
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa* traité par pipéracilline-tazobactam
 - 2000-2002: perfusion 30'
 - 2002-2004: perfusion 4h
- Critère d'exclusion: dialyse
- Pas d'analyse des concentrations d'ATB

Sous groupe APACHE 2 < 17



Béta lactamines

Optimisation de l'exposition – données rétrospectives

Clinical Infectious Diseases



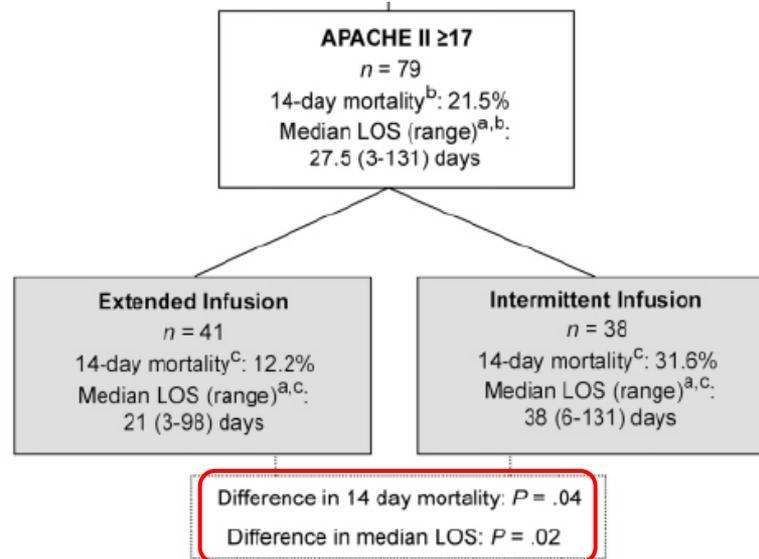
Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr.,^{1,2} Ben Lomaestro,³ and George L. Drusano²

¹Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, ²Ordway Research Institute, and ³Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York

- Rétrospectif, monocentrique, 194 patients
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa* traité par pipéracilline-tazobactam
 - 2000-2002: perfusion 30'
 - 2002-2004: perfusion 4h
- Critère d'exclusion: dialyse
- Pas d'analyse des concentrations d'ATB

Sous groupe APACHE 2 ≥ 17



Béta lactamines

Optimisation de l'exposition – données rétrospectives



Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Karri A. Bauer,^a Jessica E. West,^b James M. O'Brien,^c Debra A. Goff^d

Department of Pharmacy,^a Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases,^b and Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary, Allergy Care and Sleep Medicine, Center for Critical Care,^c The Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio, USA

2013

- Rétrospectif, monocentrique, 592 patients
- Infection à BGN traité par Cefepime
 - 2008-2010: perfusion 30'
 - 2010-2011: perfusion 4 heures

Mortalité toute cause 20% vs. 3% (p=0,03)

Pas de différence significative:

- Durée de séjour (p=0,36)
- Cout hospitalisation (p=0,13)

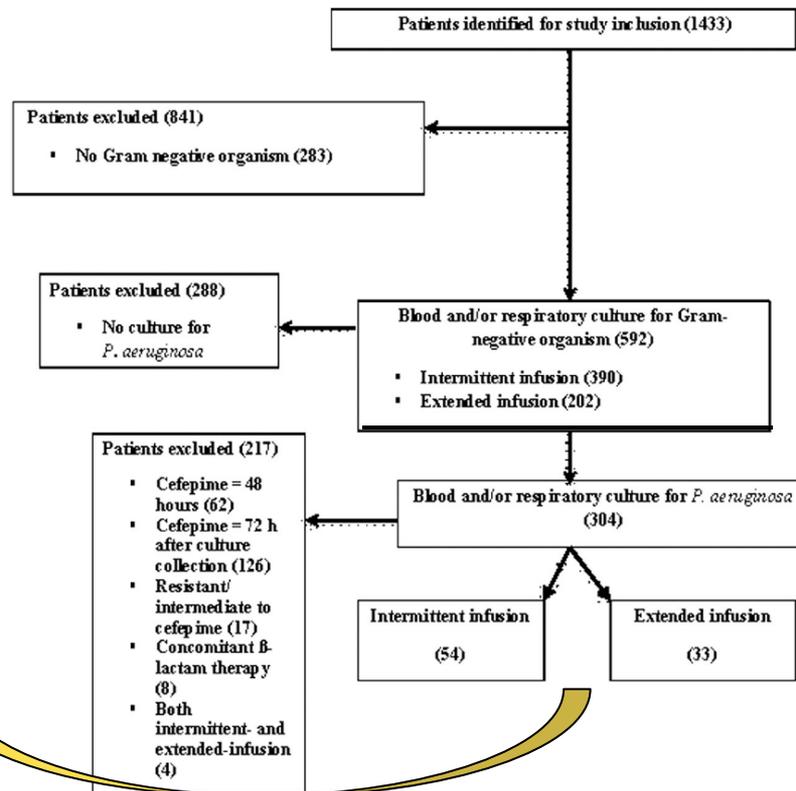


FIG 2 Flow chart for the evaluation of patients for study inclusion.

Béta lactamines

Optimisation de l'exposition – données prospectives



Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial **BLING I**

Joel M. Dulhunty,¹ Jason A. Roberts,¹ Joshua S. Davis,² Steven A. R. Webb,³ Rinaldo Bellomo,⁴ Charles Gomersall,⁵ Charudatt Shirwadkar,⁶ Glenn M. Eastwood,⁷ John Myburgh,⁷ David L. Paterson,⁸ and Jeffrey Lipman¹

2013

- Première étude prospective multicentrique en double aveugle+++
- Critère principal:
 - Capacité à avoir $C_{\text{résiduelle}}$ à J3 > C° critique
 - Pipé-tazo sur *P.aeruginosa*: 16µg/mL
- Critères secondaires:
 - Guérison clinique
 - Durée de séjour
 - Mortalité en réa / hospitalière

Table 4. Study Endpoints by Treatment Group

Endpoint	Intervention Group	Control Group	P
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) ^a	6 (28.6%) ^a	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical resolution (days)	11 (6.75–24.25) ^b	16.5 (7–28) ^b	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5) ^c	5 (3–27) ^c	.79
ICU length of stay (postrandomization)	7.5 (4–12)	9 (5–14.25)	.50
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (.75–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24) ^d	18 (12.75–22) ^d	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

Béta lactamines

Optimisation de l'exposition – données prospectives



2013

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial **BLING I**

Joel M. Dulhunty,¹ Jason A. Roberts,¹ Joshua S. Davis,² Steven A. R. Webb,³ Rinaldo Bellomo,⁴ Charles Gomersall,⁵ Charudatt Shirwadkar,⁶ Glenn M. Eastwood,⁷ John Myburgh,⁷ David L. Paterson,⁸ and Jeffrey Lipman¹

- Première étude prospective multicentrique en double aveugle+++
- Critère principal:
 - Capacité à avoir $C_{\text{résiduelle}}$ à J3 > C° critique
 - Pipé-tazo sur *P.aeruginosa*: 16µg/mL
- Critères secondaires:
 - Guérison clinique
 - Durée de séjour
 - Mortalité en réa / hospitalière

Table 4. Study Endpoints by Treatment Group

Endpoint	Intervention Group	Control Group	P
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) ^a	6 (28.6%) ^a	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical resolution (days)	11 (6.75–24.25) ^b	16.5 (7–28) ^b	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5) ^c	5 (3–27) ^c	.79
ICU length of stay (postrandomization)	7.5 (4–12)	9 (5–14.25)	.50
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (7.5–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24) ^d	18 (12.75–22) ^d	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

L'optimisation de l'exposition améliore t elle le pronostic de nos patients?

ETUDES PROSPECTIVES RANDOMISÉES

Béta lactamines

Etudes randomisées contrôlées



2015

A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis

BLING II

Joel M. Dulhunty^{1,2}, Jason A. Roberts^{1,2,3}, Joshua S. Davis^{4,5}, Steven A. R. Webb^{6,7}, Rinaldo Bellomo^{8,9}, Charles Gomersall^{10,11}, Charudatt Shirwadkar¹², Glenn M. Eastwood⁹, John Myburgh^{13,14}, David L. Paterson^{15,16}, Therese Starr^{1,2}, Sanjoy K. Paul¹⁷, and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group*

- Prospectif, randomisée, contrôlée
- 25 réanimations
- Même méthodologie
- 432 patients tout venant
 - Insuffisance rénale 23.6%
 - Documentation 19% (pas de CMI)

	Continuous (n = 212)	Intermittent (n = 220)
Age, yr	64 (54–72)	65 (53–72)
Sex, male	130 (61.3)	135 (61.4)
APACHE II score	21 (17–26)	20 (16–25)
Immunocompromise	27 (12.7)	34 (15.5)
Study drug		
Piperacillin–tazobactam	147 (69.3)	157 (71.4)
Meropenem	63 (29.7)	60 (27.3)
Ticarcillin–clavulanate	2 (0.9)	3 (1.4)
Site of infection*		
Lung	115 (54.2)	120 (54.5)
Intraabdominal	53 (25.0)	57 (25.9)
Primary bloodstream infection	17 (8.0)	18 (8.2)
Urinary tract	16 (7.5)	18 (8.2)
Skin or skin structure	13 (6.1)	18 (8.2)
Other†	22 (10.4)	12 (5.5)
Unknown	14 (6.6)	14 (6.4)
Organ dysfunction		
Cardiovascular (shock)	154 (72.6)	163 (74.1)
Respiratory	135 (63.7)	139 (63.2)
Metabolic acidosis	68 (32.1)	70 (31.8)
Renal	49 (23.1)	53 (24.1)
Hematologic	26 (12.3)	22 (10.0)

Definition of abbreviation: APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Results are presented as median (interquartile range) or number (percentage).

*Multiple sites of infection in 30 participants in the continuous group (23 with two sites of infection, six with three sites of infection, and one with four sites of infection [lung, blood, intraabdominal, and skin]) and 29 participants in the intermittent group (23 with two sites of infection and six with three sites of infection). The most common double sites of infection were lung and intraabdominal (12), lung and blood (seven), and lung and urinary tract (six). The most common triple sites of infection were lung, blood, and intraabdominal (four).

Béta lactamines

Etudes randomisées contrôlées



2015

A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis

BLING II

Joel M. Dulhunty^{1,2}, Jason A. Roberts^{1,2,3}, Joshua S. Davis^{4,5}, Steven A. R. Webb^{6,7}, Rinaldo Bellomo^{8,9}, Charles Gomersall^{10,11}, Charudatt Shirwadkar¹², Glenn M. Eastwood⁸, John Myburgh^{13,14}, David L. Paterson^{15,16}, Therese Starr^{1,2}, Sanjoy K. Paul¹⁷, and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group

- Prospectif, randomisée, contrôlée
- 25 réanimations
- Même méthodologie
- 432 patients tout venant
 - Insuffisance rénale 23.6%
 - Documentation 19% (pas de CMI)

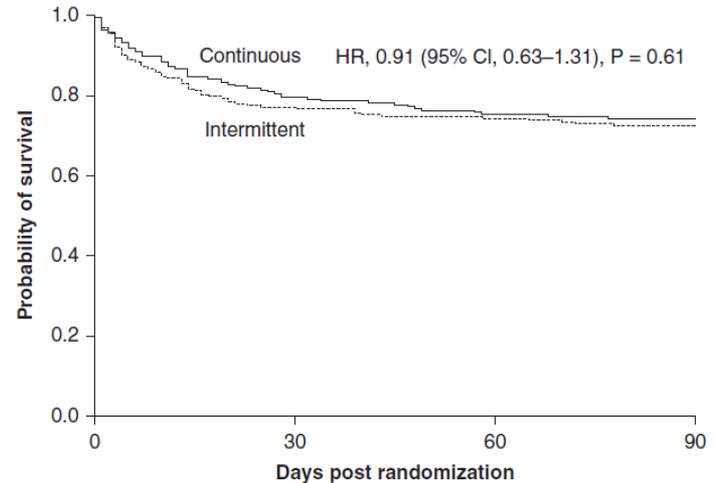


Figure 2. Kaplan-Meier plot for intention-to-treat population. CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Béta lactamines

Etudes randomisées contrôlées



A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis

BLING II

Joel M. Dulhunty^{1,2}, Jason A. Roberts^{1,2,3}, Joshua S. Davis^{4,5}, Steven A. R. Webb^{6,7}, Rinaldo Bellomo^{8,9}, Charles Gomersall^{10,11}, Charudatt Shirwadkar¹², Glenn M. Eastwood⁸, John Myburgh^{13,14}, David L. Paterson^{15,16}, Therese Starr^{1,2}, Sanjoy K. Paul¹⁷, and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group*

2015

- Prospectif, randomisée, contrôlée
- 25 réanimations
- Même méthodologie
- 432 patients tout venant
 - Insuffisance rénale 23.6%
 - Documentation 19% (pas de CMI)

Table 3. Primary and Secondary Outcomes, Clinical Results, and Adverse Events

	Continuous (n = 212)	Intermittent (n = 220)	P Value
Alive ICU-free days	18 (2–24)	20 (3–24)	0.38
ICU survivors	21 (12–24)	22 (14–25)	0.12
Day-90 survival*†	156 (74.3)	158 (72.5)	0.67
ICU survival†	180 (84.9)	182 (82.7)	0.54
Hospital survival††	168 (79.2)	164 (74.9)	0.28
Clinical cure	111 (52.4)	109 (49.5)	0.56
Organ failure-free days	6 (0–10)	6 (0–11)	0.27
Duration of bacteremia, d [§]	0 (0–0)	0 (0–1)	0.24
ICU length of stay, d	7 (3–13)	6 (3–11)	0.042
Hospital length of stay, d	16 (8–32)	14 (8–27)	0.25
Adverse events	20 (9.4)	28 (12.7)	0.28
Serious adverse events	19 (9.0)	25 (11.4)	0.41

Béta lactamines

Comment expliquer l'absence de bénéfice à optimiser la PK?

Etude prospective chez 50 patients de réanimation
25 sous pipe-tazo, 25 sous cefotaxime, IVSE 1 heure

IGS2 médian = 57, DFG médian = 31 mL/min, 52% de documentation bactérienne (CMI dispo 100%)

- **Sur l'ensemble de la population, en situation probabiliste**
en supposant que tous les patients sont infectés avec une bactérie ayant une CMI correspondante aux concentrations critiques (Cc) (n=50)
 - 23 échecs (46%)
 - %T>4*Cc médian à 79,7% [35,2 – 100,0]
- **En situation documentée,**
chez les patients recevant une antibiothérapie adaptée, prenant en compte les CMI mesurées (n=21)
 - 1 échec PK (4,8%) avec un %T>4*CMI à 69,2%
 - 19 patients (90,5%) avec %T>4*CMI à 100%
 - Ratio médian concentration résiduelle / CMI à 24,0 [11,6 – 81,4]

Béta lactamines

Comment expliquer l'absence de bénéfice à optimiser la PK?



Communication orale,

Fillatre P congrès réanimation
de langue française 2015

Bactéries	nb	CMI
Cocci Gram positif		
• <i>Staphylococcus aureus</i>	3	
–SAMS	2	1 [€] – 6 [§]
–SARM	1	>256 [€]
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	<0,016 [§] – 0,023 [§] – 0,19 [§] – 0,75 [§]
• <i>Streptococcus</i> spp.	2	0,125 [§] – 0,25 [§]
• <i>Enterococcus faecium</i>	1	>256 [€]
Bacilles Gram négatif		
• <i>Escherichia coli</i>	4	0,75 [§] – 1 [€] – 1,5 [€] – 2 [€]
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3,5 [€] – 12 [€] – >256 [€]
• <i>Enterobacter</i> spp.	2	0,5 [§] – 2,5 [€]
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,5 [€]
• <i>Bacteroides fragilis</i>	3	2 [€] – >32 [€] – >32 [§]
• <i>Haemophilus influenzae</i>	2	<0,016 [§] – 0,023 [€]
• <i>Hafnia alvei</i>	1	1 [§]

Béta lactamines

Comment expliquer l'absence de bénéfice à optimiser la PK?

Communication orale,



Fillatre P congrès réanimation
de langue française 2015

Facteurs de risque de ne pas avoir une exposition à l'antibiotique satisfaisante (%T>4*Concentration critique > 70%)

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	[IC 95%]	p	OR	[IC 95%]	p
Age (/ 10 ans)	0,66	[0,43 – 1,01]	0,058	1,25	[0,63 – 2,49]	0,516
Poids (/ 10 kg)	1,02	[0,77 – 1,34]	0,892			
SOFA (/ point de SOFA)	0,69	[0,56 – 0,85]	<0,001	0,89	[0,69 – 1,14]	0,356
ECMO (ref. non)	3,90	[0,38 – 40,37]	0,254			
IC (/ 1 L/min/m ²)	1,15	[0,60 – 2,21]	0,667			
Remplissage (/ 10 mL/kg)	0,89	[0,64 – 1,22]	0,466			
DFG (/ 10 mL/min)	1,56	[1,23 – 1,99]	<0,001	1,53	[1,16 – 2,02]	0,003
Albumine (/ 5 g/L.)	0,95	[0,56 – 1,69]	0,837			

IC: index cardiaque, DFG: débit de filtration glomérulaire (U.V/P)

Béta lactamines

Comment expliquer l'absence de bénéfice à optimiser la PK?



High target attainment for β -lactam antibiotics in intensive care unit patients when actual minimum inhibitory concentrations are applied

H. Woksepp^{1,2} • A. Hällgren³ • S. Borgström⁴ • F. Kullberg⁵ • A. Wimmerstedt⁶ • A. Oscarsson^{7,8} • P. Nordlund⁹ • M-L. Lindholm⁴ • J. Bonnedahl¹⁰ • L. Brudin¹¹ • B. Carlsson¹² • T. Schön^{13,14}

2017

- Prospectif, multicentrique
- 111 patients de réanimation
> 41 avec documentation et CMI
>> 35 avec ATB probabiliste efficace

	N (%)
100% T > CC	61/111 (55%)
100% T > CMI	31/35 (89%)

Facteurs influençant l'exposition (a. multivariée)

- Augmentation du DFG
 - facteur de sous exposition ($p < 0,001$)
- Défaillance hépatique (Bili > 26 μ mol/L)
 - facteur protecteur (OR=0,21 [0,04 – 0,97])

Béta lactamines

Etudes randomisées contrôlées



2016

Mohd H. Abdul-Aziz
Helmi Sulaiman
Mohd-Basri Mat-Nor
Vineya Rai
Kang K. Wong
Mohd S. Hasan
Azrin N. Abd Rahman
Janattul A. Jamal
Steven C. Wallis
Jeffrey Lipman
Christine E. Staatz
Jason A. Roberts

**Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS):
a prospective, two-centre, open-labelled
randomised controlled trial of continuous
versus intermittent beta-lactam infusion
in critically ill patients with severe sepsis**

BLISS

- Prospective randomisé multicentrique
- Exclusion si insuffisance rénale dialysée
 - 24% IRA dans le bras continue
 - 14% IRA dans le bras bolus
- 74% de documentation
 - *Acinetobacter baumannii* 31% bras bolus

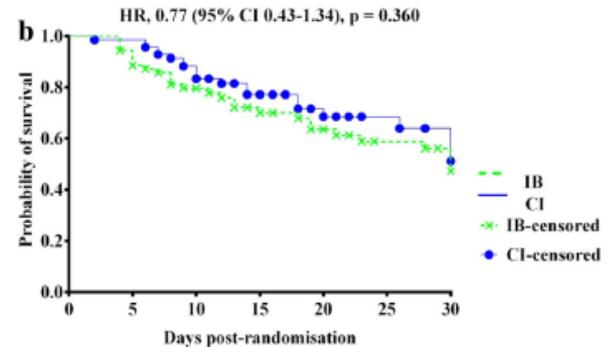
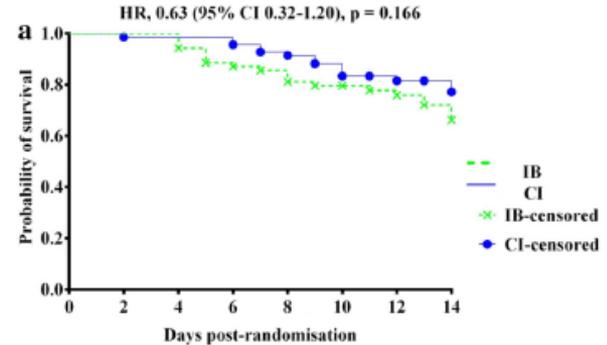


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves for the intention-to-treat population censored at a 14 days and b 30 days post-randomisation. HR hazard ratio, CI confidence interval

Béta lactamines

Etudes randomisées contrôlées



2016

Mohd H. Abdul-Aziz
Helmi Sulaiman
Mohd-Basri Mat-Nor
Vineya Rai
Kang K. Wong
Mohd S. Hasan
Azrin N. Abd Rahman
Janattul A. Jamal
Steven C. Wallis
Jeffrey Lipman
Christine E. Staats
Jason A. Roberts

**Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS):
a prospective, two-centre, open-labelled
randomised controlled trial of continuous
versus intermittent beta-lactam infusion
in critically ill patients with severe sepsis**

BLISS

Table 2 Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat population and the subgroups of interest

Primary endpoint	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{a,b}
<i>Clinical cure for ITT population, n (%)</i>	39 (56)	24 (34)	22 (−0.4 to −0.1)	0.011
<i>Clinical cure by antibiotic, n (%)^c</i>				
Piperacillin/tazobactam	22 (58)	15 (32)	26 (−0.4 to −0.1)	0.016
Meropenem	14 (67)	8 (38)	29 (−0.5 to 0.1)	0.064
Cefepime	3 (27)	1 (50)	23 (−0.3 to 0.7)	1.000
<i>Clinical cure by concomitant antibiotic treatment, n (%)^d</i>				
Yes	14 (42)	13 (39)	3 (−0.3 to 0.2)	0.802
No	25 (68)	11 (30)	38 (−0.6 to −0.2)	0.001
<i>Clinical cure by site of infection, n (%)^e</i>				
Lung	27 (59)	12 (33)	25 (−0.4 to −0.1)	0.022
<i>Clinical cure by A. baumannii or P. aeruginosa infection, n (%)^f</i>				
Yes	13 (52)	6 (25)	27 (−0.5 to 0.1)	0.052
No	10 (44)	12 (38)	6 (−0.3 to 0.2)	0.655

Béta lactamines

Méta analyses



2016

Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials

Jason A. Roberts^{1,2,3,4}, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz^{2,5}, Joshua S. Davis^{6,7}, Joel M. Dulhunty^{1,2,8}, Menino O. Cotta^{1,2,3,4}, John Myburgh^{9,10}, Rinaldo Bellomo^{11,12}, and Jeffrey Lipman¹²

- 3 études randomisées contrôlées
 - Bling I et II
 - BLISS
- 632 patients
- Résultats groupe ATB continu
 - Moindre mortalité
 - RR 0,74 [0,56 – 1,00], p=0,045
 - Meilleure guérison clinique
 - RR 1,20 [1,03 – 1,40], p=0,021

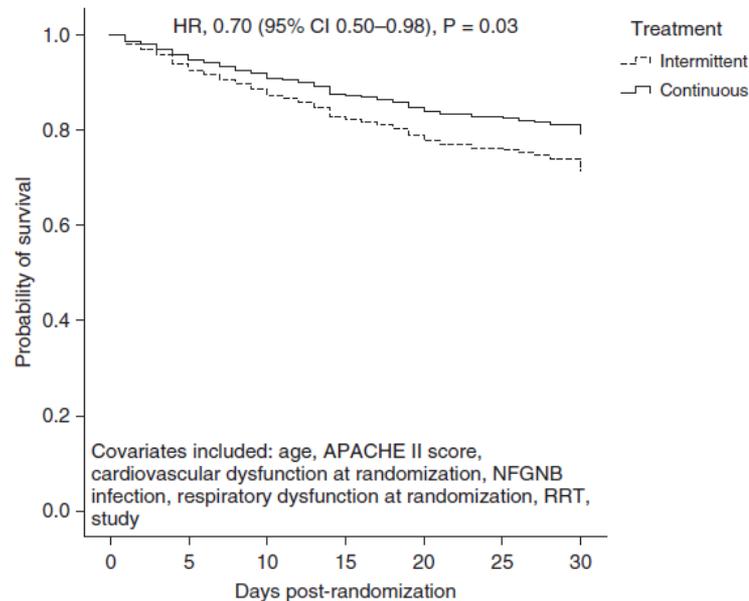


Figure 4. Cox regression 30-day survival curves for combined study population. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NFGNB = nonfermenting gram-negative bacilli (*Acinetobacter baumannii*, *Bulkholderia cepacia*, *Bulkholderia pseudomallei*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia*); RRT = renal replacement therapy.

Optimisation de l'exposition – peut-on aller plus loin?

- **Breakpoint de l'EUCAST**
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Sensible si CMI < 16 µg/mL
 - Enterobactéries
 - Sensible si CMI < 8 µg/mL

Breakpoint tables for interpretation of MIC's and zone diameters. Version 4.0, 2014

www.eucast.org

PIPE-TAZO		Simulation pour une population avec DFG entre 20 et 40 mL/min			
		4 g * 3/jour IVSE sur 1h	4 g * 3/jour IVSE sur 4h	4 g * 4/jour IVSE sur 1h	4 g * 4/jour IVSE sur 4h
cmi	cible	%tps ± sd	%tps ± sd	%tps ± sd	%tps ± sd
16	64	56,4 ± 25,6	66,4 ± 27,4	75,0 ± 24,5	86,9 ± 21,6
12	48	69,3 ± 25,2	80,8 ± 21,1	85,0 ± 20,1	95,0 ± 12,2
8	32	82,7 ± 21,0	91,9 ± 13,5	93,6 ± 13,6	98,8 ± 4,7
4	16	95,1 ± 11,8	98,6 ± 5,2	98,9 ± 5,4	99,9 ± 1,2
2	8	98,9 ± 5,2	99,8 ± 1,9	99,8 ± 2,1	100,0 ± 0,2
Résiduelle	moyenne (µg/mL)	37,1 ± 26,7	47,3 ± 29,6	59,2 ± 38,1	79,9 ± 41,9
	% surexposition	2,7 %	6,1 %	13,6 %	26,8 %

Optimisation de l'exposition – peut-on aller plus loin?

- **Breakpoint de l'EUCAST**
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Sensible si CMI < 16 µg/mL
 - Enterobactéries
 - Sensible si CMI < 8 µg/mL



Communication orale,

Fillatre P congrès réanimation de langue française 2015

Breakpoint tables for interpretation of MIC's and zone diameters. Version 4.0, 2014

www.eucast.org

PIPE-TAZO		Simulation pour une population avec DFG entre 20 et 40 mL/min			
		4 g * 3/jour IVSE sur 1h	4 g * 3/jour IVSE sur 4h	4 g * 4/jour IVSE sur 1h	4 g * 4/jour IVSE sur 4h
cmi	cible	%tps ± sd	%tps ± sd	%tps ± sd	%tps ± sd
16	64	56,4 ± 25,6	66,4 ± 27,4	75,0 ± 24,5	86,9 ± 21,6
12	48	69,3 ± 25,2	80,8 ± 21,1	85,0 ± 20,1	95,0 ± 12,2
8	32	82,7 ± 21,0	91,9 ± 13,5	93,6 ± 13,6	98,8 ± 4,7
4	16	95,1 ± 11,8	98,6 ± 5,2	98,9 ± 5,4	99,9 ± 1,2
2	8	98,9 ± 5,2	99,8 ± 1,9	99,8 ± 2,1	100,0 ± 0,2
Résiduelle	moyenne (µg/mL)	37,1 ± 26,7	47,3 ± 29,6	59,2 ± 38,1	79,9 ± 41,9
	% surexposition	2,7 %	6,1 %	13,6 %	26,8 %

Optimisation de l'exposition – peut-on aller plus loin?

- **Breakpoint de l'EUCAST**
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Sensible si CMI < 16 µg/mL
 - Enterobactéries
 - Sensible si CMI < 8 µg/mL

Breakpoint tables for interpretation of MIC's and zone diameters. Version 4.0, 2014

www.eucast.org

PIPE-TAZO		Simulation pour une population avec DFG entre 20 et 40 mL/min			
		4 g * 3/jour IVSE sur 1h	4 g * 3/jour IVSE sur 4h	4 g * 4/jour IVSE sur 1h	4 g * 4/jour IVSE sur 4h
cmi	cible	%tps ± sd	%tps ± sd	%tps ± sd	%tps ± sd
16	64	56,4 ± 25,6	66,4 ± 27,4	75,0 ± 24,5	86,9 ± 21,6
12	48	69,3 ± 25,2	80,8 ± 21,1	85,0 ± 20,1	95,0 ± 12,2
8	32	82,7 ± 21,0	91,9 ± 13,5	93,6 ± 13,6	98,8 ± 4,7
4	16	95,1 ± 11,8	98,6 ± 5,2	98,9 ± 5,4	99,9 ± 1,2
2	8	98,9 ± 5,2	99,8 ± 1,9	99,8 ± 2,1	100,0 ± 0,2
Résiduelle	moyenne (µg/mL)	37,1 ± 26,7	47,3 ± 29,6	59,2 ± 38,1	79,9 ± 41,9
	% surexposition	2,7 %	6,1 %	13,6 %	26,8 %

Les aminosides

Les aminosides



Mars 2011

Version intégrale de la MAP

MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES AMINOSIDES ADMINISTRÉS PAR VOIE INJECTABLE :
GENTAMICINE, TOBRAMYCINE, NÉTILMICINE, AMIKACINE

Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration,
surveillance du traitement

- Pour les cas les plus sévères
- Dose unique journalière
- Posologies élevées selon gravité
 - Genta 3 à 8 mg/kg
 - Amikacine 15 à 30 mg/kg
- Perfusions courtes 30'

Les aminosides



Application of guidelines for aminoglycosides use in French hospitals in 2013–2014

J. Robert^{1,2,3}  · Y. Péan⁴ · S. Alfandari⁵ · J.-P. Bru⁶ · J.-P. Bedos⁷ · C. Rabaud⁸ · R. Gauzit⁹ · on behalf of the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), the Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) and the Surveillance de la Prescription des Antibiotiques (SPA) group

2017

- Enquête des pratiques
- 3323 patients, 215 centres hospitaliers
- Service de médecine (33%), de chirurgie (30,2%) ou de réanimation (18,1%)

Criteria for compliance	Number, N	Percent, %
Indication: treatment of severe infections or of high-risk patients	2,167	(65.2)
Daily dose in mg/kg bodyweight in the recommended range and at the upper limit in case of shock or severe sepsis	2,091	(62.9)
Once-daily intravenous administration over 30 min	2,076	(62.5)
Duration ≤ 5 days excepted for endocarditis, bone and joint infections, and cystic fibrosis	3,110	(93.6)
All four criteria above	771	(23.2)
Monitoring of aminoglycoside peak serum concentration	828	(24.9)
Monitoring of aminoglycoside trough serum concentration	2,241	(67.4)

Les aminosides

Clinical
Infectious
Diseases



Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic

shock: a prospective observational cohort study

David S.Y. Ong ^{1,2}, Jos F. Frencken ^{2,3}, Peter M.C. Klein Klouwenberg ^{1,2}, Nicole Juffermans ⁴, Tom van der Poll ⁵, Marc J.M. Bonten ^{1,3}, Olaf L. Cremer ², *on behalf of the MARS consortium* *

2017

- Prospective, 2 réanimations, 648 patients
- 245 sepsis traités / gentamycine
- Dose médiane 4,9 mg/kg [4,2 – 5,0]
- Durée médiane 2 jours [1 – 3]
- Infection intra abdominale (49%)
- Infection urinaire (15%)
- Sans point d'appel (28%)

Les aminosides

Clinical
Infectious
Diseases



Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic

shock: a prospective observational cohort study

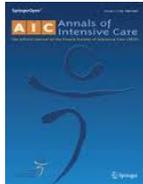
David S.Y. Ong ^{1,2}, Jos F. Frencken ^{2,3}, Peter M.C. Klein Klouwenberg ^{1,2}, Nicole Juffermans ⁴, Tom van der Poll ⁵, Marc J.M. Bonten ^{1,3}, Olaf L. Cremer ², *on behalf of the MARS consortium* *

2017

- Prospective, 2 réanimations, 648 patients
- 245 sepsis traités / gentamycine
- Dose médiane 4,9 mg/kg [4,2 – 5,0]
- Durée médiane 2 jours [1 – 3]
- Infection intra abdominale (49%)
- Infection urinaire (15%)
- Sans point d'appel (28%)

- Trou dans le spectre sans ≠ significative ($p=0,62$)
 - 9/245 (4%) groupe gentamycine
 - 18/403 (4%) groupe sans gentamycine
- Critère principal
 - Insuffisance rénale (RIFLE ≥ 3)
 - OR 1,39 [1,00 – 1,94]
- Critères secondaires
 - Résolution de l'état de choc
 - OR 1,34 [0,96 – 1,86]
 - Décès avant J14
 - OR 1,41 [0,94 – 2,12]

Les aminosides



2016

RESEARCH

Open Access



Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock

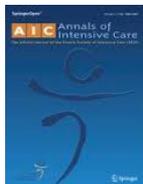
Nicolas Allou¹, Astrid Bouteau², Jérôme Allyn¹, Aurélie Snauwaert², Dorothee Valance¹, Julien Jabot¹, Bruno Bouchet¹, Richard Galliot¹, Laure Corradi¹, Philippe Montravers² and Pascal Augustin²

- Prospective, 2 réanimations, 110 patients
- Sepsis sévère ou choc septique
- 30 mg/kg amikacine
- Pic
 - < 30 mg/mL: 0
 - 30-60 mg/mL: 18,2%
 - 60-80 mg/mL: 41,8%
 - > 80 mg/mL: 40%



18^{es} JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Les aminosides



2016

RESEARCH

Open Access



Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock

Nicolas Allou¹, Astrid Bouteau², Jérôme Allyn¹, Aurélie Snauwaert², Dorothee Valance¹, Julien Jabot¹, Bruno Bouchet¹, Richard Galliot¹, Laure Corradi¹, Philippe Montravers² and Pascal Augustin²

- Prospective, 2 réanimations, 110 patients
- Sepsis sévère ou choc septique
- 30 mg/kg amikacine
- Pic
 - < 30 mg/mL: 0
 - 30-60 mg/mL: 18,2%
 - 60-80 mg/mL: 41,8%
 - > 80 mg/mL: 40%

Table 5 Multivariate analysis of risk factors for in-intensive care unit mortality

Variables	Adjusted odds ratio (CI 95%)	P value
Age (per year increment)	1.044 (1.01–1.08)	0.02
Norepinephrine (per µg/kg/min increment)	3.94 (1.9–8.15)	0.0001
Amikacin C _{max}		
Between 60 and 80 mg/L	Reference	Reference
<60 mg/L	1.92 (0.46–8.24)	0.4
>80 mg/L	3.96 (1.54–10.2)	0.004
Prothrombin time	0.98 (0.96–1.01)	0.118
PaO ₂ /FIO ₂ ratio	0.99 (0.99–1)	0.28
Diabetes mellitus	1.6 (0.59–4.38)	0.32
Glomerular filtration rate (mL/min)	0.99 (0.98–1.01)	0.43
Lactate level	1.01 (0.89–1.14)	0.53
SOFA	1.03 (0.81–1.3)	0.18

The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test P value was 0.248. The Nagelkerke and Cox/Snell R² were, respectively, 0.347 and 0.258

CI confidence intervals, C_{max} peak plasma concentration, PaO₂/FIO₂ partial O₂ pressure in arterial blood/fraction of the inspired oxygen ratio, SOFA Sequential Organ Failure Assessment



La vancomycine

La vancomycine



2011

Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens⁷

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,² Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

Burns Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia¹; Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium²; and Department of Infectious Diseases, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium³

Received 8 December 2010/Returned for modification 21 January 2011/Accepted 3 March 2011

- Modélisation pharmacocinétique de population à partir de 206 patients

TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Variable	Value ^a
Age (yr).....	58.1 ± 14.8
Weight (kg).....	74.8 ± 15.8
Height (cm).....	171 ± 8
Body mass index (kg/m ²).....	25.9 ± 5.4
Gender (% male).....	61.6
Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²).....	90.7 ± 60.4
APACHE II score.....	21 (16–27)
SOFA score.....	7.6 ± 4.2

^a Data are described as mean ± standard deviation or median (interquartile range).

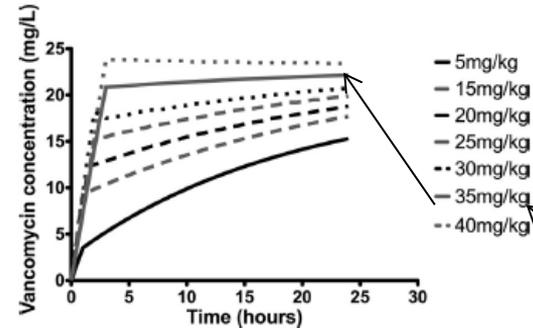


FIG. 2. The effect of loading dose on rapid attainment of target vancomycin concentrations. Different weight-based doses are simulated for a critically ill patient with a creatinine clearance of 100 ml/min/1.73 m², followed by administration as a 35-mg/kg/day continuous infusion.

Pour obtenir une cible à 20 µg/mL

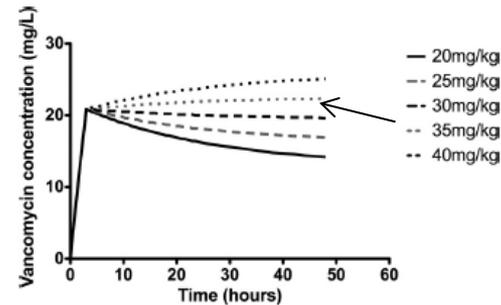
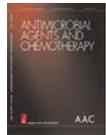


FIG. 4. The effect of different doses (mg/kg) on vancomycin concentrations administered by continuous infusion after a 35-mg/kg loading dose in a patient with a creatinine clearance of 100 ml/min/1.73 m².

La vancomycine



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY Antimicrobial Agents and Chemotherapy



New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients

Stefano Cristallini,^a Maya Hites,^b Hakim Kabtouri,^a Jason A. Roberts,^{c,d} Marjorie Beumler,^a Frederic Cotton,^e Jeffrey Lipman,^c Frédérique Jacobs,^b Jean-Louis Vincent,^a Jacques Creteur,^a Fabio Silvio Taccone^a

Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^a; Department of Infectious Diseases, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^b; Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Herston, Queensland, Australia^c; School of Pharmacy, The University of Queensland, Herston, Queensland, Australia^d; Department of Clinical Chemistry, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium^e

Evaluation prospective du protocole

- 35 mg/kg IVSE sur 4 heures
- Puis dose IVSE définie par:

TABLE 1 Initial daily doses of vancomycin according to estimated creatinine clearance

CG-CrCL ^a (ml/min)	Daily dose (mg/kg)
>150	45
120–150	40
80–119	30
50–69	25
25–50	14
<25 (anuria)	7

^a Creatinine clearance, estimated using the Cockcroft-Gault formula.

• Concentration insuffisante à H12 pour seulement 16% des patients

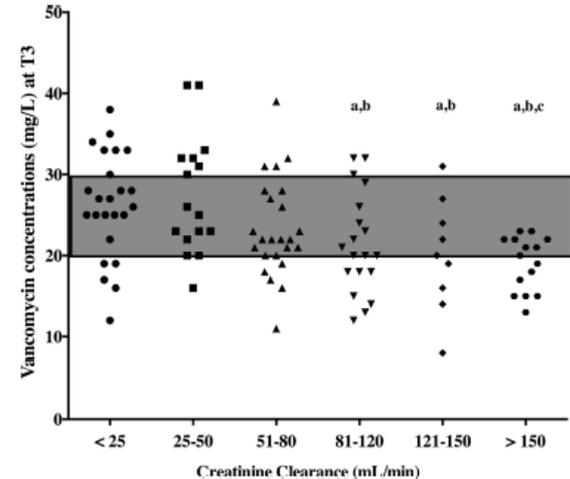


FIG 2 Distribution of vancomycin concentrations at 24 h after the onset of therapy (T3), according to different creatinine clearance values measured from daily urine collection. The shaded zone indicates target drug concentrations. Chi-square analysis for trend yielded a *P* value of 0.02. Lowercase letters a, b, and c above data indicate significant differences. Individual analyses showed significant differences (*P* < 0.05) from vancomycin concentrations at a creatinine clearance of <25 ml/min (a), 25 to 50 ml/min (b), or 51 to 80 ml/min (c).

Optimiser l'antibiothérapie en réanimation

Conclusion

- **Béta lactamines**
 - Chez les patients à risques
 - Etat de choc septique
 - D'autant plus que la fonction rénale est normale
 - Pas de documentation (et *a fortiori* de CMI) disponible
 - Pour le *Pseumonas aeruginosa*
 - Moyens
 - Perfusions prolongées
 - Ne pas adapter les doses d'antibiotiques à la défaillance rénale au cours des premiers jours
- **Aminosides et vancomycine**
 - Augmentation de posologie
 - Mais question d'intérêt et d'inocuité pour les aminosides?