

Le monitoring de l'antibiothérapie

**Alexandre Boyer^{1,2}, Benjamin Clouzeau¹,
Didier Gruson¹, Gilles Hilbert¹**

¹Service de Réanimation Médicale – Hôpital Pellegrin – Bordeaux

*²INSERM U657 - Pharmaco-Epidémiologie / Evaluation de l'impact des
produits de santé sur les populations – Université Bordeaux Segalen –
(Bordeaux)*

1. Contexte dans lequel intervient la question du monitoring des antibiotiques (ATB)

Le nombre de patients septiques admis en réanimation progresse et l'antibiothérapie reste l'une des interventions les plus importantes que puisse quotidiennement réaliser un clinicien réanimateur. Cette décision s'est complexifiée ces dernières années car beaucoup de contraintes d'origines très variées pèsent sur cette intervention :

- il est maintenant clairement démontré que le **caractère approprié** de l'antibiothérapie est un des éléments majeurs du pronostic de tels patients [2]. **La connaissance épidémiologique** des bactéries communautaires ou hospitalières est la première condition à respecter. Cela est rendu complexe par l'importante circulation des bactéries entre les hôpitaux et la communauté (notion d'infection associée aux soins extrahospitalière) [20 ; 8] ;
- de même il faut éviter d'utiliser des classes d'ATB **favorisant l'émergence de résistances** [28], ou au moins **garder des ATB à large spectre** en réserve au cas où des modifications rapides de l'écologie (endémiques ou même épidémiques) surviendraient [2,6] ;
- **la réduction de la recherche et développement** en ATB des firmes pharmaceutiques [6] ;
- enfin, **les contraintes économiques** propres aux hôpitaux sur lesquelles nous reviendront. ;

2. Monitoring des ATB au sens large

Monitorer les ATB peut s'entendre au sens clinique, c'est-à-dire, prendre des décisions quotidiennes visant à respecter plusieurs principes classiques de prescription ATB. Les voici :

- il faut essayer de **documenter** l'infection afin de différencier bactérie infectante de bactérie colonisante et de mesurer les propriétés de la bactérie infectante (concentration minimale inhibitrice (CMI) essentiellement). Pour

cela, il faut réaliser des prélèvements microbiologiques avant le début du traitement ATB [29] ;

- il faut travailler à utiliser des **moyens d'identification et d'antibiogramme rapide** de la bactérie (PCR [21], méthodes E-test rapides ([9,7]) afin de réduire le temps empirique du traitement ATB ;
- on peut discuter **d'évaluer l'efficacité du traitement ATB** par des examens bactériologiques tels que les hémocultures, ECBU, tests bactériologiques in vitro, évaluation des associations in vitro [45], pouvoir bactéricide du sérum ;
- il faudra réduire au maximum **la durée** des ATB.

Ce n'est pas l'objet de cet article de décrire ces différents points. Nous entendrons par "monitorage des ATB" uniquement "l'aide à l'optimisation pharmacocinétique (PK)-pharmacodynamie (PD) des ATB".

3. Pourquoi la notion de PK/PD des ATB est importante ?

Une fois le choix qualitatif des ATB réalisé, il reste au clinicien à affiner la façon dont il va administrer la molécule. Si toutes les infections survenaient chez des patients immunocompétents ayant un milieu intérieur stable, avec des bactéries sensibles (CMI basse), l'administration des ATB serait simple !

Malheureusement, nos patients sont au contraire **fragiles** (immunodéprimés, neutropéniques, comorbidités rénales etc...) et les bactéries souvent **résistantes**. En outre, **les caractéristiques PK se modifient très rapidement** chez un patient septique [36] La gravité initiale du sepsis est corrélée à l'augmentation du volume de distribution (Vd) de même que le remplissage [33,41]. Les variations de clairance rénale (Cl) [23] ou hépatique, la présence de circulations extracorporelles (épuration extrarénale, échanges plasmatiques) ou encore l'obésité (25 % des patients de réanimation selon certaines références [31]) sont également des facteurs de grande variation ([Figure 1](#)).

Il s'agit donc d'harmoniser le profil PK (essentiellement le Vd et la CI) et les propriétés PD (essentiellement temps versus concentration dépendance) d'un ATB pour réaliser ce qui est appelé **une optimisation** [36].

Cette optimisation PK/PD est utile à différents moments du traitement. Elle est indispensable initialement pour améliorer l'efficacité (par exemple, synergie PD de l'association d'ATB telles que β lactamines (BL) et aminoglycosides (AG)), un peu plus tard à la réception de la CMI de la bactérie pour affiner la dose ATB (par exemple, ajuster la dose de vancomycine (V) si la CMI du *Staphylococcus methicilline résistant* (SAMR) est >1 [3] ou limiter la repousse bactérienne (par exemple, compenser l'absence d'effet post-antibiotique (EPA) des BL dans les premiers jours du traitement par l'administration simultanée d'AG à l'EPA plus long). Puis, très rapidement, cette optimisation PK/PD sera utile pour limiter la toxicité éventuelle directe chez le patient (néphrotoxicité des AG ou de la V) ou indirecte en favorisant par un sous-dosage l'émergence de mutant résistant (chez le patient mais aussi dans l'environnement du patient)[13] Enfin, l'analyse du profil PK/PD pourra permettre l'interprétation de certains échecs d'un traitement ATB.

A ce titre, l'optimisation PK/PD fait partie des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign [14].

4. Le monitoring des ATB dans le but d'optimiser leur PK/PD

L'optimisation PK/PD repose d'abord sur la connaissance des modalités propres à chaque classe d'ATB. Nous nous concentrerons sur trois familles d'ATB pour trois raisons :

- la littérature est abondante sur le monitoring de ces familles d'ATB et pauvre sur d'autres ;
- la plupart des ATB commercialisés récemment ne faisant pas partie de ces trois familles ont été développés pour apporter un progrès dans la facilité à administrer et une moindre toxicité. Cela rend par conséquent leur monitoring moins pertinent. Pourtant, des premiers arguments montrent qu'eux aussi pourraient bénéficier d'une optimisation PK/PD [5] et qu'ils ne sont pas tous

dénués d'une certaine toxicité. Surtout, ceci se traduit par des traitements à coût élevé ;

- or, nous l'avons dit plus haut, les contraintes économiques sont telles que tout choix thérapeutique doit être pensé en fonction du principe de justice redistributive : en bref, plus je prescris un ATB cher, moins j'ai d'argent à consacrer à d'autres dépenses de santé [38].

Pour toutes ces raisons, nous verrons donc comment monitorer successivement les AG, la V et les BL, ATB peu chers, bien étudiés depuis longtemps, et avec lesquelles nous pouvons traiter la grande majorité des sepsis graves en réanimation. Cette brève revue ne traitera pas le cas des patients sous épuration extrarénale car ils sont l'objet d'une autre présentation au congrès des JARCA.

4.1. Les aminoglycosides (AG)

4.1.1. Caractéristiques PK/PD

Les AG sont des ATB hydrophiles, éliminés principalement par le rein. La vitesse de bactéricidie des AG est reliée principalement à leur concentration. Un quotient inhibiteur à 8 ou 10 au pic sérique permet à la fois d'obtenir une réponse clinique favorable mais aussi de réduire la probabilité de sélectionner des mutants résistants [16] A un moindre degré, l'exposition globale aux AG reflétée par l'aire sous la courbe au-dessus de la CMI (ASC/CMI) est également reliée à leur efficacité (>70mg/h/l). De plus, les AG possèdent un excellent EPA, recherché à la phase initiale du traitement pour éviter la repousse bactérienne, alors même que la plupart des BL n'ont pas cette qualité. Enfin, ils engendrent une résistance adaptative, qui est l'augmentation de la résistance à l'effet bactéricide au fur et à mesure que les injections se poursuivent.

4.1.2. Toxicité (hors ototoxicité)

Cinq à 14 % des patients septiques de réanimation recevant des AG développent une néphrotoxicité (NT) se manifestant par une augmentation de la

créatinine et une polyurie pouvant entrainer rarement une insuffisance rénale aiguë [10]. Les principaux facteurs de risque en dehors des facteurs liés au patient sont la durée du traitement [39] et l'administration pluri-quotidienne [4].

4.1.3. Comment les administrer ?

Les caractéristiques PK/PD citées plus haut et les facteurs de risque de néphrotoxicité favorisent une administration en dose unique journalière et maintenant en haute dose unique journalière. Les recommandations récemment publiées par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) (<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments>) n'ont pas clairement étudié le cas spécifique des patients septiques graves.

Néanmoins, à la lecture de ces recommandations et de la littérature spécifique de réanimation [10] nous pouvons recommander une dose de 7-8 mg/kg pour la gentamicine et la tobramicine, et de 20-30 mg/kg pour l'amikacine. La dose doit être administrée sur 30 minutes. La durée de ce traitement ne saurait excéder 5 jours [15]. La seule exception encore faite à ces schémas concerne les endocardites. Chez les patients obèses, la dose peut être calculée selon la formule suivante (DosingWeight)(kg)= IBW + 0.4(TBW-IBW) où IBW= Ideal Body Weight et TBW = Total BW [27].

4.1.4. Pourquoi et quand les doser ?

Certains auteurs recommandent un monitoring uniquement chez les patients immunodéprimés, recevant des AG pour plus de 10 jours ou pour les bactéries dont les CMI sont comprises entre 8 et 16 mg/L [10]. Les patients en sepsis graves doivent aussi en faire partie selon le texte récent de l'ANSM et vu la grande variabilité PK de nos patients qui est difficile à prévoir. Le pic doit être prélevé 30 minutes après la fin de la perfusion. Les objectifs de pic sont variables selon les recommandations : 20-25 mg/L à 30-40 mg/L pour la gentamicine, tobramycine et netilmicine (ANSM) et 60 mg/L pour l'amikacine [32]. Dès que la CMI est connue, la dose d'AG et son objectif de pic peuvent être adaptés mais le temps d'obtenir la CMI est parfois plus long que la durée du traitement. Le monitoring de la vallée est plus consensuel à cause du risque de néphrotoxicité. Il varie de 0,5 mg/L (ANSM) à 1

mg/L [24] ou 2 mg/L pour la gentamicine, tobramycine et netilmicine et de 2,5 mg/L (ANSM) à 5 mg/L pour l'amikacine [44].

4.1.5. Intérêt d'un monitoring plus poussé ?

La revue citée plus haut [10] a essayé d'évaluer l'intérêt de monitoring plus poussé (méthodes bayésiennes...) dont l'indication à notre avis est dépendante du niveau préalable de néphrotoxicité des AG propre à chaque unité de réanimation, un seuil de 10 % étant nécessaire pour qu'un monitoring plus poussé soit rentable [42]

4.2. La Vancomycine (V)

4.2.1. Caractéristiques PK/PD

La V est un glycopeptide hydrophile actif notamment sur le staphylocoque résistant à la méticilline (SARM). La V est liée aux protéines à hauteur de 35 à 50 % et a une clairance à prédominance rénale [36] Sa pénétration tissulaire et dans les méninges est moyenne (exemple 30 % dans le poumon [12,35]) mais suffisante pour respecter les principes PD. C'est un antibiotique essentiellement temps dépendant. Certaines études suggèrent pourtant un effet dose dépendant [19]. Le meilleur critère PD est l'ASC/CMI mais il est néanmoins conseillé de monitorer la vallée de V qui est le reflet de $\Delta t > 4$ fois la CMI [40] un autre critère PD acceptable pour monitorer la V. Leur vitesse de bactéricidie est lente.

4.2.2. Toxicité (hors ototoxicité)

Le débat sur le niveau réel de NT induit par la prescription de V se poursuit car les études n'ont pas toutes la même définition de la NT et surtout car de nombreux facteurs confondants viennent perturber la relation de causalité entre V et insuffisance rénale (notamment les autres traitements NT) [46] Ce qui est certain, c'est que plus les objectifs de dosage de V augmentent, ce qui est une tendance, plus ce risque augmente [46].

4.2.3. Comment les administrer ?

Si l'on retient que le paramètre le plus pratique pour refléter l'efficacité PD de la V est $\Delta t > 4$ fois la CMI, il est logique d'administrer la V en perfusion continue. Une étude récente le suggère dans les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à SARM [34]

Néanmoins, la perfusion continue n'apparaît pas plus efficace que l'administration discontinue selon une recommandation récente, par manque d'étude claire mais aussi car ces recommandations stipulent que le paramètre PD indiscutable est l'ASC/CMI qui est moins dépendant d'une administration continue [40].

A équivalence d'efficacité, l'administration de la V en perfusion continue entraîne une réduction du coût par rapport à l'administration discontinue [47]. Les doses recommandées sont de 15-20 mg/kg toutes les 8-12 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale. Si la dose dépasse 1g et que la V est administrée en bolus il faudra étendre la perfusion sur une durée de 1,5 à 2 heures [40].

De plus, chez les patients septiques graves (dont le V_d est par conséquent augmenté), un bolus de 25-30 mg/kg en début de traitement est indispensable car il permet de saturer rapidement les protéines et d'augmenter la proportion de drogue libre (en plus du fait que l'efficacité de pic/CMI a été suggérée par certains auteurs).

Chez les patients obèses, la même recommandation [40] propose de baser les dosages sur le poids courant du patient et non sur son poids idéal, ce qui semble confirmé par une revue récente [18].

4.2.4. Pourquoi et quand les doser ?

La combinaison de plusieurs facteurs explique la nécessité de doser la V. D'une part, la fraction libre active de V est au mieux de 50 % et la pénétration tissulaire est moyenne. D'autre part, les CMI des SARM augmentent et le taux d'échec des traitements est inévitablement relié à cette augmentation ce qui rend l'emploi de doses plus importantes nécessaire. Il est même probable que pour des CMI >2 , les objectifs PK/PD ne soient plus atteignables qu'au prix de fortes doses ce qui aurait des conséquences néphrotoxiques [40]

Il est d'autre part indispensable de ne pas sous doser les patients au risque de voir émerger des SARM de type VISA (Vancomycin Intermediate SA) : ceci a été suggéré avec des vallées $< 10\text{mg/L}$ [40]. Enfin, l'administration correcte de V reste une pratique délicate [17].

Le dosage est donc recommandé chez le patient de réanimation du moins quand on peut prévoir que son traitement va dépasser le stade empirique. Dans ce cas le premier dosage doit intervenir juste avant la 4ème injection en cas d'injection intermittente [40], ce que nous pouvons extrapoler à une période située entre la 24ème et la 36ème heure chez les patients sous perfusion continue de V. Puis un dosage quotidien s'impose car les surprises dues à l'instabilité PK du patient sont nombreuses [40].

4.3. Les Bêta-lactamines (BL)

4.3.1. Caractéristiques PK/PD

Les BL sont des ATB hydrophiles, à demi-vie d'élimination courte, d'élimination essentiellement rénale, pour la plupart peu liés aux protéines (la ceftriaxone est une exception). Leur bactéricidie est lente et le paramètre PD le plus liés à leur efficacité est $T > \text{CMI}$. Plus exactement, $\Delta t > 4-6$ fois la CMI 100 % du temps serait exigible chez les patients en sepsis grave [25,1]. Cela permettrait d'une part de maintenir une ASC/CMI plus haute, celle-ci étant également un paramètre PD d'efficacité pertinent pour cette famille d'ATB, et d'autre part de limiter la sélection de mutant résistant [43] même si cette donnée reste à confirmer. Enfin, ces ATB ont globalement peu d'EPA ($< 3\text{h}$), en dehors des carbapénèmes [30].

4.3.2. Toxicité

Globalement, ces ATB sont peu toxiques en dehors de rares épilepsies secondaires à des surdosages. Certains auteurs considèrent arbitrairement que des dosages supérieurs à 10 fois les taux utilisés chez les volontaires sains pourraient être considérés comme toxiques (exemple : $> 20\text{ mg/L}$ pour la piperacilline-tazobactam), mais cela n'est signalé que dans des contextes d'insuffisance rénale nécessitant une épuration [37].

4.3.3. Comment les administrer ?

Compte tenu d'une part de la sévérité des infections que nous traitons et du caractère potentiellement immunodéprimés de nos patients (donc $\Delta t > 4-6$ fois la CMI 100 % du temps) et d'autre part des caractéristiques PD (ATB temps-dépendants, peu d'EPA, $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte), on ne peut envisager que deux solutions. Soit on administre les BL en perfusion continue, soit on raccourcit le temps entre deux injections (en les réinjectant souvent ou en allongeant le temps d'injection). Ce n'est pas l'objet de cette revue d'analyser en précision les nombreuses études ayant comparé ces deux modes d'administration.

Les avantages de l'administration continue sont sa capacité à respecter les objectifs PD, la facilité de dosage des BL, la prévention théorique de sélection des mutants résistants par la stabilité au-dessus de la concentration de prévention des mutants résistants (CPM) [3]. Les inconvénients sont l'instabilité des BL dans les seringues électriques (en fonction de la température ou des autres médicaments perfusés), l'absence de pic qui, même s'il ne représente pas le paramètre PD le plus important, permettrait quand même de favoriser la pénétration tissulaire [3].

Quant à la différence de coût, une méta analyse suggère que l'administration continue serait moins chère y compris quand on prend en compte l'augmentation du nombre de dosage des BL inhérente à ce mode d'administration [26]. Une attitude intermédiaire et raisonnable serait de prolonger la perfusion des BL sur quelques heures puisqu'il semble que cela puisse améliorer l'efficacité par rapport à des injections plus courtes (exemple : piperacilline-tazobactam sur 4 heures toutes les 6 heures [22]).

4.3.4. Pourquoi et quand les doser ?

Il existe les mêmes raisons de doser les BL que la V à ceci près que les BL n'ont que très peu de risque de toxicité même en cas de léger surdosage. La complexité PK/PD des patients en choc septique et la nécessité d'optimiser et d'individualiser le traitement ATB est une raison suffisante [3].

Classiquement, les reproches qui sont faits aux dosages sanguins sont leur imprécision pour refléter les concentrations tissulaires, leur coût et la disponibilité de ces dosages en pratique quotidienne. De plus, à notre connaissance, très peu d'études, encore moins si l'on se réfère à des études de qualité suffisante, ont pu

montrer un bénéfice à une telle optimisation que ce soit en termes d'efficacité ou de limitation de l'émergence de résistance.

Si on décide de les doser, il faut dans le cas d'administration discontinue les doser juste avant l'injection suivante et en cas d'administration continue dès que la concentration est stable à quelque moment que ce soit.

5. Conclusion

Le monitoring PK/PD des ATB est un des rares sujets où le nombre de données physiopathologiques, notamment par le biais d'études *in vitro*, est aussi élevé que le nombre de preuves de leur retentissement clinique est faible.

Pour autant, en réanimation, vu la spécificité de nos patients qui cumulent à la fois une sévérité préoccupante, des perturbations PK importantes et évolutives dans le temps, un risque d'émergence de résistance non négligeable, il semble qu'il faille s'intéresser à une optimisation des ATB cités dans cette revue. Cette optimisation ATB procède d'une individualisation du traitement dont nous avons parfaitement pris l'habitude ces 20 dernières années en matière hémodynamique et ventilatoire. Elle pourrait d'ailleurs s'étendre aux antifongiques.

Enfin et c'est le plus intéressant, cette optimisation passe par une coordination et un vrai travail d'équipe entre clinicien, pharmacologue et microbiologiste.

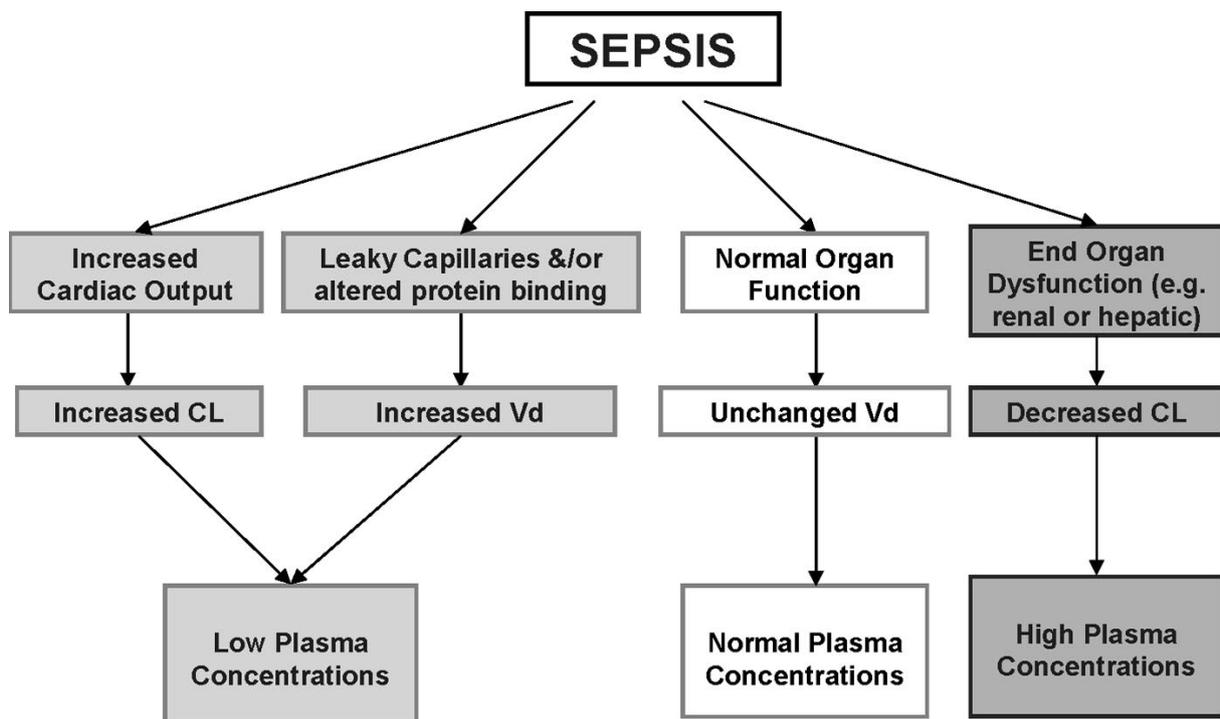
Bibliographie

- [1] Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicaemic melioidosis. *British journal of clinical pharmacology* 2000;50(2):184-191.
- [2] Arnold HM, Micek ST, Skrupky LP, et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2011;32(2):215-227.
- [3] Aubert G, Carricajo A. [Monitoring of antibiotic treatment of patient with a severe bacterial infection]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2004;23(7):704-713.
- [4] Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312(7027):338-345.
- [5] Boselli E, Breilh D, Caillault-Sergent A, et al. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(5):1207-1210.
- [6] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48(1):1-12.
- [7] Bouza E, Torres MV, Radice C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44(3):382-387.
- [8] Boyer A, Amadeo B, Vargas F, et al. Severe community-acquired Enterobacter pneumonia: a plea for greater awareness of the concept of health-care-associated pneumonia. *BMC infectious diseases* 2011;11:120
- [9] Boyer A, Medrano J, Mzali F, et al. Direct testing of bronchoalveolar lavages from ventilator-associated pneumonia patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;73(2):107-110.
- [10] Rogues AM, Moore N. Aminoglycosides in septic shock: an overview with specific considerations to their nephrotoxic risk. *Drug Safety (In press)*
- [11] Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:865-9.
- [12] Dong Y, Zhao X, Domagala J, et al. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of Mycobacterium bovis BCG and Staphylococcus aureus. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1999;43(7):1756-1758.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine* 2008;36(1):296-327.
- [14] Drusano GL, Louie A. Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(6):2528-2531.
- [15] Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, et al. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1997;39(6):677-686.
- [16] Gauzit R. The use of glycopeptides in intensive care and anaesthesia. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2002;21(5):414-417.
- [17] Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67(6):1305-1310.
- [18] Knudsen JD, Fursted K, Raber S, et al. Pharmacodynamics of glycopeptides in the mouse peritonitis model of Streptococcus pneumoniae or Staphylococcus aureus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44(5):1247-1254.

- [19] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128(6):3854-3862.
- [20] Lehmann LE, Alvarez J, Hunfeld KP, et al. Potential clinical utility of polymerase chain reaction in microbiological testing for sepsis. *Critical care medicine* 2009;37(12):3085-3090.
- [21] Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44(3):357-363.
- [22] Lugo G, Castaneda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Critical care medicine* 1997;25(5):806-811.
- [23] McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66 Suppl 2:ii25-31.
- [24] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *International journal of antimicrobial agents* 2008;31(4):345-351.
- [25] Navas D, Caillon J, Gras-Le Guen C, et al. Comparison of in vivo intrinsic activity of cefepime and imipenem in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model: effect of combination with tobramycin simulating human serum pharmacokinetics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004;54(4):767-771.
- [26] Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(9):4006-4011.
- [27] Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;38 Suppl 4:S341-345.
- [28] Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47 Suppl 1:S14-20.
- [29] Periti P, Nicoletti P. Classification of betalactam antibiotics according to their pharmacodynamics. *J Chemother* 1999;11(5):323-330.
- [30] Pieracci FM, Barie PS, Pomp A. Critical care of the bariatric patient. *Critical care medicine* 2006;34(6):1796-1804.
- [31] Potel G, Caillon J, Jacqueline C, et al. Dosage des antibiotiques en réanimation : quand et comment demander et interpréter les tests ? *Réanimation* 2006;15(3):187-192.
- [32] Rea RS, Capitano B, Bies R, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Therapeutic drug monitoring* 2008;30(6):674-681.
- [33] Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Critical care medicine* 2005;33(9):1983-1987.
- [34] Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of Vancomycin in Cerebrospinal Fluid of Adult Patients Receiving Adjunctive Corticosteroids to Treat Pneumococcal Meningitis: A prospective Multicenter Observational Study. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:250-5
- [35] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine* 2009;37(3):840-851
- [36] Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Critical care medicine* 2012;40(5):1523-1528.

- [37] Rosenbaum L, Lamas D. Cents and sensitivity--teaching physicians to think about costs. *The New England journal of medicine* 2012;367(2):99-101.
- [38] Rougier F, Claude D, Maurin M, et al. Aminoglycoside Nephrotoxicity: Modeling, Simulation, and Control. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47(3):1010-1016.
- [39] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49(3):325-327.
- [40] Sauermann R, Zeitlinger M, Erovic BM, et al. Pharmacodynamics of piperacillin in severely ill patients evaluated by using a PK/PD model. *International journal of antimicrobial agents* 2003;22(6):574-578.
- [41] Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *PharmacoEconomics* 1998;14(4):385-394.
- [42] Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1998;42(3):521-527.
- [43] Tod M, Minozzi C, Beaucaire G, et al. Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1999;44(1):99-108.
- [44] Vidailac C, Benichou L, Duval RE. In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(9):4856-4861.
- [45] Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *International journal of antimicrobial agents* 2011;37(2):95-101.
- [46] Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001;45(9):2460-

Figure 1

D'après Roberts et al [36]

D'après Roberts et al [36].

[Retour au texte](#)