

Administration des antibiotiques en réanimation

Marwan Bouras, Ronan Le Floch, Karim Asehnoune, Antoine Roquilly

Service d'anesthésie réanimation, Hôtel Dieu-HME, CHU de Nantes, Nantes, France

Correspondance : antoine.roquilly@chu-nantes.fr

Points essentiels

- Les patients de réanimation présentent des troubles métaboliques pouvant entraîner des modifications imprévisibles de la pharmacocinétique (PK) de divers médicaments dont les antibiotiques, susceptibles de modifier leurs effets antibactériens (pharmacodynamie-PD).
- Les dosages sériques sont nécessaires à l'optimisation des traitements anti-infectieux en cas d'infection sévère, de défaillance hémodynamique ou d'insuffisance rénale.
- Les β -lactamines (sauf exception) bénéficient largement d'une administration intraveineuse continue pour atteindre leurs objectifs PK/PD.
- L'administration des antibiotiques par voie inhalée est une option de recours en cas de pneumonies à bactéries hautement résistantes.
- Chez les patients sous épuration extrarénale, l'adaptation posologique dépend de la technique d'épuration et du mode d'action de l'antibiotique ; les dosages sanguins doivent être rapprochés dans ce contexte.
- Il n'y a pas de rationnel à poursuivre une bi-antibiothérapie après la phase initiale en dehors de situation clinique particulière (infection sur matériel par exemple).
- La désescalade thérapeutique doit être effectuée par une monothérapie adaptée au germe dès que possible.
- Il faut privilégier des traitements antibiotiques courts, l'objectif étant l'amélioration clinique du patient et non la stérilisation du site infecté (sauf exception : méningites...).
- Le dosage de la procalcitonine, associé à l'évolution clinique du patient, peut être une aide à l'arrêt précoce des thérapeutiques anti-infectieuses.

I. Causes et conséquences d'une administration inappropriée des antibiotiques en réanimation

Les patients de réanimation diffèrent des autres patients par la gravité de leur état clinique et par la fréquence des résistances bactériennes aux antibiotiques. Cet état de vulnérabilité ajouté aux différentes interventions thérapeutiques, notamment le remplissage vasculaire, entraînent de nombreuses modifications physiologiques. Tous ces changements aboutissent à des modifications des grandes fonctions vitales incluant la distribution et la métabolisation des différents traitements, dont les antibiotiques. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antibiotiques sont donc bouleversées, notamment dans un contexte de sepsis sévère ou de choc septique.¹

La prescription d'antibiotiques en réanimation est singulière car il s'agit initialement d'une prescription probabiliste dans l'urgence thérapeutique. Si celle-ci est un pari sur la nature et la sensibilité du pathogène, elle doit être rapidement efficace, car le délai d'adaptation des traitements anti-infectieux est un facteur pronostic de bonne évolution clinique.² Le choix de l'antibiothérapie probabiliste repose par conséquent sur le contexte clinique, sur l'écologie du service mais aussi sur la connaissance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques spécifiques à la réanimation. La non-prise en compte de ces spécificités peut entraîner l'échec du traitement, l'émergence de résistance bactérienne par sous-dosage, ou induire des effets toxiques par défaut d'élimination.

En plus de l'échec du traitement anti-infectieux, l'administration inappropriée des antibiotiques en réanimation entraîne l'émergence de résistances bactériennes. La gravité initiale des patients en choc septique ainsi que les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) élevées des pathogènes imposent régulièrement au réanimateur la prescription d'une antibiothérapie à large spectre. La poursuite inappropriée de cette antibiothérapie sans désescalade induit une pression de sélection des mutants parfois inutile, conduisant à l'augmentation des infections à germe multirésistants (entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi, bactéries hautement résistantes...). Ces émergences sont associées d'une part à une surmortalité dans les services de réanimation et d'autre part à un surcoût.

II. Modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques modifiant la distribution des antibiotiques en réanimation

Les caractéristiques de bactéricidie dépendent principalement du caractère « concentration dépendant » ou « temps dépendant » de l'antibiotique. Pour les antibiotiques temps-dépendants comme les β -lactamines ou les glycopeptides, l'effet thérapeutique survient lorsque la concentration au site de l'infection est supérieure à la CMI pendant un temps

maximum (au moins 40% du temps de traitement mais devant tendre vers 100% pour des bactéries hautement résistantes). La relation dose-effet n'est pas linéaire et il existe un « effet plafond » au-dessus duquel l'augmentation de la concentration n'augmente que peu l'efficacité ($\approx 5 \times \text{CMI}$). Pour les antibiotiques « concentration dépendants » comme les fluoroquinolones ou les aminosides, l'effet bactéricide intervient quand la concentration dépasse 8 à 10 fois la CMI et croît avec le rapport Pic/CMI , la dose maximale dépendant essentiellement de la toxicité. L'efficacité (pharmacodynamie, PD) des antibiotiques temps-dépendants est donc très sensible aux modifications pharmacocinétiques (PK).

Les modifications du PK/PD des antibiotiques chez les patients de réanimation sont plurifactorielles. Le volume de distribution de l'antibiotique (VD) et sa clairance (CL) sont les deux principaux paramètres influençant la pharmacocinétique d'un antibiotique en réanimation.

Ces deux variables sont retrouvées dans la formule de la demi-vie contextuelle du médicament :

$$T(1/2\beta) = (0,693 \times \text{VD}) / \text{CL}$$

- **Volume de distribution (VD)**

Les patients de réanimation présentent dans les premiers jours de leur prise en charge un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Une des conséquences de ce SIRS est l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'extravasation liquidienne du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel. Cette fuite capillaire entraîne la création d'un troisième secteur qui est responsable d'une hypotension artérielle³. Les solutés de remplissage vasculaire administrés pour corriger l'hypovolémie se distribue entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel, augmentant encore le volume de distribution. Cette augmentation rapide du VD affecte particulièrement la pharmacocinétique des antibiotiques hydrophiles (β -lactamines, aminosides, glycopeptides) en réduisant leurs concentrations effectives plasmatiques et tissulaires. Par exemple dans une étude de pharmacocinétique, le volume de distribution de la céftazidime chez des patients en choc septique était de 56,9 L en moyenne contre 13,6 L chez les volontaires sains (40,7 L vs 9,6 pour la pipéracilline)⁴. Ces augmentations très importantes du VD, de l'ordre de 400%, peuvent être responsables de sous-dosages significatifs pour ces familles d'antibiotiques. Les antibiotiques lipophiles (fluoroquinolones, macrolides) exercent quant à eux leur activité anti-infectieuse dans un volume de distribution initialement plus important (tissu adipeux, intracellulaire) et sont peu influencés par cette inflation hydrosodée. Une augmentation du VD réduit ainsi la concentration maximale plasmatique, risquant de diminuer l'efficacité des antibiotiques « concentration dépendants » (par ex : aminosides).

L'hypoalbuminémie est également impliquée dans les modifications pharmacocinétiques des antibiotiques en réanimation. C'est un trouble fréquent mais souvent négligé dans les unités de soins intensifs. Elle entraîne une augmentation de la fraction libre de médicaments (non-liée aux protéines) augmentant ainsi la distribution de ces molécules à travers les tissus. Pour les antibiotiques hautement liés aux protéines comme la Ceftriaxone, le VD augmente jusqu'à 100% en cas d'hypoalbuminémie sévère⁵.

Chez un patient en choc septique, la micro-circulation altérée par toutes les modifications physiologiques sus-citées entraîne de grandes variations de concentration des antibiotiques à la cible. Plusieurs études rapportent une altération de la pénétration tissulaire pour divers antibiotiques chez les patients atteints d'une infection sévère. La pipéracilline par exemple est retrouvée en concentration sous-thérapeutique dans les tissus dans la phase initiale du traitement, en particulier chez les patients en choc septique qui reçoivent également des vasopresseurs⁶.

- **La clairance des antibiotiques**

Le choc septique est un choc distributif se caractérisant à la phase initiale par une augmentation du débit cardiaque. Cette augmentation associée au remplissage vasculaire et aux amines vasoactives entraîne une augmentation du débit sanguin rénal et ainsi de la clairance rénale⁷. Les antibiotiques hydrophiles sont principalement éliminés par voie rénale et l'augmentation de la clairance entraîne donc une diminution de leurs concentrations plasmatiques.

Seule la fraction libre d'un médicament peut être éliminée par le rein. L'hypoalbuminémie sus-décrite entraîne également une augmentation de la fraction libre se traduisant par une augmentation de la clairance rénale.

Cette augmentation de la filtration rénale est particulièrement marquée chez les patients neurolésés, brûlés ou en choc septique. Une des conséquences est la diminution des concentrations effectives, notamment en antibiotiques.⁸

III. Modalités d'administration des principaux antibiotiques

Les modifications physiopathologiques des patients de réanimation entraînent des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques importantes pouvant aboutir à une non-adéquation entre les concentrations nécessaires et réelles d'un antibiotique.

Il a été montré qu'une proportion non négligeable de patients n'atteignent jamais les concentrations efficaces en traitement anti-infectieux. Ainsi une étude prospective récente portant sur plus de 300 patients de réanimation a montré que parmi ceux traités par β -lactamines, 16% n'atteignaient pas des concentrations résiduelles supérieures à la CMI alors que les patients atteignant ces cibles avaient une meilleure évolution clinique.⁹

- Modalités d'administration intraveineuse

1. Les Aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants dont l'efficacité est corrélée au pic de concentration d'antibiotiques (C_{max}) par rapport à la CMI (C_{max} / CMI parfois appelé « quotient inhibiteur »). Leur pharmacocinétique est particulièrement perturbée par l'augmentation du VD observée dans les cas de sepsis sévère, de brûlures et de traumatismes. Chez ces patients, l'atteinte de la zone thérapeutique (C_{max}/CMI entre 8 et 10) est rarement obtenue avec les posologies « conventionnelles » établies à partir d'études chez le volontaire sain.

La prescription de ces antibiotiques répond donc à plusieurs critères importants :

- La dose unique journalière : La vitesse de bactéricidie de ces antibiotiques est corrélée à la C_{max} et non pas au temps passé au-dessus de la CMI. De plus l'effet post-antibiotique important permet d'envisager cette dose unique.
- Traitements courts (< 5 jours) : Il existe une résistance adaptative des bactéries aux aminosides, partiellement réversible après 24h. L'élévation de la CMI après chaque injection d'aminosides par diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne plaide pour un traitement court.¹⁰
- Des posologies augmentées pour optimiser la balance bénéfices/risques :
 - o **Amikacine = 30 mg/kg** : même pour une posologie de 25 mg/kg, 30% des patients restent en dessous de l'objectif du pic de concentration de 60 mg/L¹¹
 - o **Gentamicine et Tobramycine = 8mg/kg** : le pic recommandé (30 μ g/mL) en gentamicine n'est jamais atteint chez les patients en choc septique. Néanmoins, cette posologie permet d'atteindre 8 x la CMI pour 70% des entérobactéries

communautaires dont la CMI est inférieure à 2, bactéries habituellement visées par la gentamicine.¹²

Ces données soulignent la nécessité d'optimiser l'administration des aminosides en réanimation, notamment à l'aide de dosages répétés des concentrations plasmatiques.

Le dosage du pic plasmatique est conseillé dès la 1^{ère} injection pour tous les patients de réanimation. Le dosage du pic doit être effectué 30 minutes après la fin de la perfusion (dont la durée doit également être de 30 minutes). Des taux inférieurs aux objectifs attendus doivent entraîner une augmentation de la posologie dès la seconde injection.

Un dosage de la concentration résiduelle est nécessaire uniquement si la durée de traitement est > 5 jours (dosage à effectuer après 48 heures de traitement) ou en cas d'insuffisance rénale. Ce dosage doit être répété 2 fois de manière hebdomadaire et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels (Cmin) supérieurs à ceux donnés par le tableau ci-dessous, nécessitent d'espacer les injections, et non pas de diminuer les doses.

Concentrations recommandées (AFSAPSS 2011)

	Pic (Cmax) en mg/l	Résiduelle (Cmin) en mg/l
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

2. Les β -lactamines

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus prescrits en réanimation. Ce sont des antibiotiques temps-dépendants. L'objectif pharmacocinétique est d'atteindre une concentration plasmatique supérieure à 5 fois la CMI pendant un temps maximal, ce qui palide pour une administration continue.

Les effets d'une perfusion continue des β -lactamines ont ainsi beaucoup été étudiés. Dans une étude randomisée, les effets d'une perfusion continue de β -lactamines (piperacilline-tazobactam, méropénème ou céfépime) sur la guérison clinique ont été évalués 14 jours après l'arrêt du traitement, comparativement à l'injection intermittente chez les patients atteints de sepsis sévères non dialysés. L'administration continue était associée à un meilleur taux de guérison clinique (56 vs 34%) et la cible optimale (100% du temps > CMI) était plus fréquemment atteinte que dans le groupe intermittent (97% contre 70%).¹³ Dans un autre essai randomisé contrôlé, l'administration continue de β -lactamines était non seulement corrélée à de meilleurs paramètres pharmacocinétiques (Crésiduelle > CMI) mais également à une meilleure guérison clinique (70% vs 43%) chez les patients de réanimation atteints de sepsis sévère.¹⁴

Ces résultats en faveur d'une administration continue ont été tempérés par une étude *post hoc* de l'étude DALI⁹ qu'elle ne bénéficie qu'aux patients les plus sévères, ceux atteints de pneumonies associées aux soins ou infectés à germes de CMI élevée. De plus, une autre étude randomisée n'a pas permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité ou de

la durée d'hospitalisation chez les patients en sepsis sévères traités par administration continue de β -lactamines.¹⁵

En conclusion, il semble donc préférable d'administrer les β -lactamines en perfusion continue chaque fois que possible, ou à défaut en multiples infusions de 4 heures, et de mesurer leur taux plasmatique dès le 2^e jour de traitement (en fonction de la $\frac{1}{2}$ vie), immédiatement avant une nouvelle injection.

- **Piperacilline-Tazobactam : Dose de charge de 4 g en 30 min puis 4 g x 3 (ou 4) par jour en perfusion de 4h.** L'association Piperacilline-Tazobactam est très utilisée en réanimation pour son large spectre et son activité anti-pyocyanique. Son administration par injection prolongée a prouvé une efficacité supérieure à l'injection intermittente.¹⁶
- **Céfépime : Dose de charge de 2 g en 30 minutes puis 2 g x 3 par jour en perfusion de 4h.** Même si l'analyse en sous-groupes de l'étude BLISS¹³ pour le céfépime ne montrait pas de supériorité dans le groupe « administration continue », d'autres études montrent une efficacité supérieure de ce mode d'administration, notamment en termes de mortalité dans les infections graves à *Pseudomonas aeruginosa*¹⁷.
- **Ceftazidime : Dose de charge de 2 g puis 4 à 6 g /24h en perfusion continue.** La ceftazidime est une C3G principalement utilisée pour son activité anti-pyocyanique, notamment dans les cas de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. La perfusion continue de cette β -lactamine a prouvé son efficacité pharmacocinétique en termes de temps de concentration supérieur à 4x la CMI mais permettait également d'atteindre deux fois plus souvent une concentration pulmonaire de 8mg/L.¹⁸
- **Les Carbapénèmes :**
 - **Méropénème : 2g x 3/ jour IV pour tout patient grave et si suspicion *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter***
 - **Imipénème : 3 à 6 g/j. en injection prolongée. Utiliser des doses unitaires de 500 mg, car instable**

Les carbapénèmes sont des β -lactamines dont les caractéristiques temps-dépendants sont moins marquées que pour les précédentes. En effet, elles présentent une bactéricidie plus rapide et supérieure, un effet post-antibiotique plus important (8 à 10h *in vivo* sur *Pseudomonas aeruginosa*). Le rationnel de leur perfusion continue est donc moins flagrant, ce d'autant plus que la stabilité des molécules après reconstitution est faible (risque de dégradation des molécules dans la seringue). Il convient donc d'augmenter la fréquence des doses chez ses patients mais aucune étude robuste n'a montré de supériorité de la voie d'administration continue pour ces patients.

3. Les Glycopeptides

- **Vancomycine : Dose de charge de 20 mg/ kg en 1 heure puis 30 à 40 mg /kg/j en continu IVSE**
- **Teicoplanine : 12 mg/kg/j pendant 24 h puis 6 mg/kg/j**

Les glycopeptides sont des antibiotiques principalement utilisés pour leur activité anti-SARM/SERM (*Staphylococcus aureus/epidermidis* résistants à la methiciline). Ils sont représentés par la vancomycine et la teicoplanine. Ce sont des antibiotiques temps dépendants, de bactéricidie lente sans effet post-antibiotique. Ces antibiotiques doivent donc être administrés en continu afin d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques mais également afin de diminuer les effets indésirables notamment rénaux. De plus, il convient de doser les concentrations d'équilibre afin d'atteindre une concentration de plateau entre 20 et 30 mg/L. Chez les patients insuffisants rénaux non dialysés, il conviendra de réduire la dose à 15 mg/kg, de doser la résiduelle à 30h (pour la vancomycine) puis de renouveler l'injection si la concentration d'équilibre est inférieure à 15 mg/L.

- 4. Le Linézolide : 600 mg x 2 /j en 30 minutes IV :** Bien que les études de pharmacocinétique aient démontré de meilleurs paramètres PK/PD en cas d'administration continue ¹⁹, sa supériorité en termes de bactéricidie et de guérison clinique par rapport à la vancomycine dans les PAVM ²⁰ semble démontrer que l'administration en 2 bolus journaliers de 600 mg est suffisante et efficace.
- 5. La Colistine : 50 000 à 150 000 UI/kg par jour en 3 injections de 1 heure.** Ce polypeptide de la famille des polymyxines est principalement utilisé pour les pneumonies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* résistants. Elle possède une activité concentration-dépendante avec un effet post-antibiotique faible. Dans une étude menée sur les PAVM à *Acinetobacter baumannii* chez 69 patients de réanimation, la colistine en monothérapie par voie IV présentait une efficacité similaire à l'imipénème pour des souches multirésistantes. ²¹ Cet antibiotique peut également s'utiliser par voie inhalatoire (cf infra). En cas d'insuffisance rénale non dialysée, il convient de réduire et espacer les doses de réinjection (75 000UI/KG toutes les 48h).
- 6. Les Fluoroquinolones : Ciprofloxacine 400 mg x 3/j.** En réanimation la ciprofloxacine est la principale fluoroquinolone utilisée pour son activité anti-pyocyanique. C'est un antibiotique concentration-dépendant, lipophile, peu affecté par l'inflation hydrosodée des patients en choc septique. Les résultats de plusieurs études pharmacocinétiques suggèrent qu'une dose quotidienne totale de 1200 mg (400 mg /8h) est nécessaire chez les patients ayant une bonne fonction rénale pour atteindre les

objectifs de PK / PD.²² Les doses sous-thérapeutiques en fluoroquinolones sont particulièrement à éviter afin de ne pas provoquer l'apparition de résistances, très fréquentes avec cette classe d'antibiotique.

- **Modalités d'administration en aérosols**

L'administration d'antibiotiques par voie inhalatoire doit respecter des règles précises pour que l'antibiotique puisse diffuser à l'ensemble de l'arbre trachéo-bronchique. Pour augmenter la concentration parenchymateuse d'antibiotique, le mode de ventilation doit être en volume contrôlé ; le volume courant doit être réglé à 500 mL (ou plus) chez l'adulte, avec une augmentation du temps inspiratoire (augmentation du rapport I:E à 1/1,5). Le filtre humidificateur doit être retiré lors de la nébulisation. De même, lors de l'utilisation d'un humidificateur chauffé, il doit être arrêté pendant la nébulisation. Immédiatement après la nébulisation, il conviendra de rétablir les paramètres classiques de ventilation mécanique.

Pour les patients sous ventilation mécanique souffrant de pneumonies, l'administration des antibiotiques par voie inhalatoire permet d'atteindre des concentrations pulmonaires supérieures à 100 fois la CMI, même pour des bactéries hautement résistantes tout en permettant une diminution de la toxicité systémique ainsi que l'apparition de résistances bactériennes. Dans un essai contrôlé randomisé récent, les patients souffrant de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à germes hautement résistants étaient traités soit par antibiothérapie inhalatoire (vancomycine pour les cocci G+ ou aminosides pour les bacille G- en aérosols) soit par inhalation de placebo en plus d'une antibiothérapie systémique. L'administration d'antibiotiques par voie inhalatoire permettait une meilleure éradication bactérienne, une meilleure évolution clinique ainsi qu'une moindre apparition de résistance.²³

Les principaux antibiotiques concernés par cette voie d'administration sont les aminosides, les β -lactamines (ceftazidime) et la colistine. La nébulisation de 15 mg/kg de ceftazidime huit fois par jour durant huit jours associée à la nébulisation quotidienne de 25 mg/kg d'amikacine durant trois jours pour le traitement de PAVM à *P. aeruginosa* sensible ou intermédiaire à la ceftazidime a été comparée prospectivement à l'administration intraveineuse de ces antibiotiques²⁴. La stérilisation du liquide alvéolaire était atteinte plus rapidement dans le groupe aérosols avec une moindre acquisition de résistances bactériennes. Cependant, aucun bénéfice en termes cliniques n'était observé dans le groupe antibiotiques inhalés, la stérilisation du liquide alvéolaire n'étant pas un objectif du traitement des pneumonies. Néanmoins, cette étude prouve qu'il est possible de traiter une PAVM avec une antibiothérapie exclusivement inhalée, y compris en cas de sensibilité incomplète aux antibiotiques. La nébulisation d'antibiotiques permet d'élargir le spectre de certains antibiotiques en induisant des concentrations alvéolaires largement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices ; ces concentrations ne pourraient pas être atteintes par voies intraveineuse car les posologies nécessaires pour les obtenir ne seraient pas tolérées. Cette voie d'administration permet également une meilleure préservation du microbiote

digestif comparé à l'administration intraveineuse. Les nombreuses recherches sur le microbiote pourraient ainsi majorer l'intérêt pour ce mode d'administration.

Le développement des résistances bactériennes a induit un regain d'intérêt pour la colistine, en particulier par voie inhalée en raison de son activité contre les bactéries à Gram négatif multirésistantes et de la mauvaise pénétration de sa forme intraveineuse dans le parenchyme pulmonaire. Cette voie d'administration pourrait être une alternative à la voie intraveineuse pour traiter les PAVM à bacilles à Gram négatif multirésistants.²⁵ Une étude récente montre que l'ajout de colistine en aérosol dans les PAVM à germes résistants est associée à une diminution de la durée de ventilation mécanique ainsi qu'à une meilleure guérison clinique.²⁶

Un certain nombre d'effets secondaires sont survenus durant ces différentes études sur l'antibiothérapie par voie inhalée : hypoxémie, obstruction du filtre, bronchospasmes etc. Ces complications démontrent les risques potentiels de ce mode d'administration. De plus, ces concentrations pulmonaires en antibiotiques n'étaient atteintes qu'en cas de synchronisation parfaite des patients au ventilateur en mode « ventilation contrôlée », souvent au prix de l'administration de sédatifs, pouvant potentiellement augmenter la durée de ventilation mécanique. L'administration d'antibiotique par voie inhalée ne doit donc à l'heure actuelle n'être utilisée qu'en seconde ligne pour le traitement de bactéries résistantes pour lesquelles la voie intraveineuse risquerait d'être en échec.

- **Dosage des antibiotiques en réanimation**

L'initiation d'une antibiothérapie en réanimation est une période particulière, car les modifications pharmacocinétiques sont à risque de provoquer des sous-dosages dont les conséquences peuvent être graves. Le dosage sérique des concentrations en antibiotiques reste le moyen le plus efficace de vérifier l'atteinte des objectifs pharmacocinétiques souhaités. Le dosage des différents agents anti-infectieux paraît donc essentiel dès le début de la prise en charge d'un choc septique²⁷. Même s'il n'est pas le reflet exact de la concentration au site effet, le dosage plasmatique reste le meilleur moyen de vérifier l'atteinte des objectifs de concentrations. Les modalités de dosage seront adaptées en fonction du type d'antibiotique, du site d'infection, du germe et de l'état clinique du patient.

Les modalités de dosages des aminosides ont été détaillées ci-dessus.

Pour les β -lactamines, les modalités de dosage ne sont pas bien définies. Les objectifs PK/PD des antibiotiques temps-dépendants sont évalués à l'état d'équilibre. Cet état d'équilibre est généralement atteint après cinq demi-vies. La demi-vie des antibiotiques est largement modifiée chez les patients de réanimation, le premier dosage des β -lactamines doit donc être réalisé entre 24 et 48h après l'introduction du traitement anti-infectieux²⁷. L'adaptation

posologique découlera de ce dosage, de la CMI du pathogène et de l'évolution clinique du patient.

L'adaptation des posologies basée sur le dosage quotidien des concentrations de pipéracilline et de méropénème permet ainsi d'atteindre les objectifs de 4-5x la CMI au prix d'une augmentation des doses de 33 à 100% par rapport à une absence de dosage.²⁸ En cas d'insuffisance rénale ou d'épuration extrarénale, le dosage des antibiotiques, notamment hydrophiles, revêt une importance toute particulière. Il faut donc probablement mesurer les taux sanguins d'antibiotiques chez les patients de réanimation en cas d'infection sévère, d'instabilité hémodynamique et chez ceux présentant une insuffisance rénale.

IV. Grandes règles de l'administration des antibiotiques sous épuration extrarénale

Plus d'un tiers des patients admis en réanimation pour choc septique recevront au cours de leur séjour une thérapie de substitution rénale. La clairance des antibiotiques varie selon leur caractéristiques pharmacocinétiques et selon les techniques d'épuration extra rénales employées. Un sous-dosage en antibiotiques sous épuration extrarénale (EER) peut conduire à un échec de traitement alors qu'un surdosage peut entraîner une toxicité grave. Au cours de la prise en charge de la phase précoce du choc septique par exemple, il a été démontré que les objectifs pharmacocinétiques ne sont pas atteints dans 25 à 84 % des cas lors de l'utilisation des β -lactamines sous (EER)²⁹

Les modifications pharmacocinétiques d'une antibiothérapie chez un patient en réanimation dépendent du couple antibiotique-dialyse (poids moléculaire, liaison aux protéines, coefficient de partage), du patient (volume de distribution, voies d'élimination) et des méthodes d'EER (diffusion, convection, méthode continue, intermittente).

Epuration Extra Rénale Continue (CVVH, CVVHD, CVVHDF) :

Pour l'administration des antibiotiques sous EER, il convient de séparer les antibiotiques temps-dépendants et les antibiotiques concentration-dépendants. La posologie (dose ou intervalle de réinjection) dépend donc du mode de bactéricidie de l'antibiotique et de la clairance extracorporelle. La corrélation entre la dose de dialyse (débit sang ou débit d'ultrafiltrat selon le mode) a récemment fait l'objet d'une revue de littérature pour les principaux antibiotiques utilisés en réanimation.³⁰ Il en ressort que le débit d'effluent semble pouvoir prédire la clairance des antibiotiques chez les patients de réanimation malgré une pharmacocinétique significativement modifiée. Des schémas posologiques plus élevés peuvent ainsi être nécessaires chez les patients recevant une EER, en présence de débits

d'effluent élevés, en particulier pour la vancomycine. Il ne faut donc, le plus souvent, pas modifier les doses de traitement avant les résultats des dosages sanguins.

- Les antibiotiques temps-dépendants

Piperacilline-Tazobactam : Au cours de l'EERC, près d'un tiers des patients sont sous-dosés en cas d'utilisation de piperacilline et d'inhibiteur de β -lactamase.³¹ Il ne convient donc pas de modifier la posologie mais plutôt son mode d'administration. Dans une étude observationnelle, l'administration quotidienne continue de 12g à 16g/24h permettait d'atteindre des objectifs de concentration au-dessus de la CMI pendant 100% du temps³².

Céfépime : La forte neurotoxicité du céfépime à des concentrations supérieures à 20 mg/L nécessite une adaptation précise au cours de l'insuffisance rénale aiguë et de l'EERC. La dose de 2g/24h semble être suffisante en cas d'épuration extrarénale continue (à augmenter à 4g/24h si CMI > 8 mg/L)³¹

Ceftazidime : Chez les patients possédant une bonne fonction rénale, cette céphalosporine est éliminée à 90% sous forme non métabolisée par le rein. Pour atteindre des concentrations de 30 à 40 mg/L sous EER, un bolus de 2 g en 30 minutes suivi d'une perfusion continue de 3g/24h semble le plus approprié.³¹

Ceftriaxone : Du fait de sa forte liaison protéique (>90%), de son élimination biliaire et de sa $\frac{1}{2}$ vie plasmatique longue (8 heures), la ceftriaxone ne nécessite aucune adaptation posologique chez les patients de réanimation sous EERC.

Les Carbapénèmes : L'administration continue du méropénème chez les patients sous épuration extrarénale continue n'a pas montré de supériorité en terme de pharmacocinétique par rapport aux injections fractionnées³³. Du fait de leurs paramètres pharmacocinétiques particuliers (effet post-antibiotiques importants, bactéricidie mixte) les pénèmes ne bénéficient pas comme les autres β -lactamines d'une administration continue. Il conviendra de diminuer les doses de méropénème à 1 g x 2 / jour et d'Imipénème à 500 mg x 3.

La Vancomycine : La vancomycine est éliminée par les techniques d'EER par HF et HDF. Par conséquent, une dose de charge de vancomycine de 15-20 mg/kg reste justifiée. Cependant, la dose vancomycine en EERC doit être adaptée, car les hauts débits d'HF peuvent entraîner des taux de vancomycine insuffisants³⁰. La dose d'entretien est par la suite de 1 à 1,5 g/24h en perfusion continue, avec surveillance rapprochée de la concentration de plateau (objectif 20 à 30 mg/L)

Le Linézolide : En raison de son métabolisme principalement hépatique et de son excrétion urinaire de seulement 1/3, le linézolide ne nécessite pas d'adaptation posologique particulière au cours d'une EERC en réanimation.

- Les antibiotiques concentrations-dépendantes.

Les Aminosides : En cas d'EERC, la clairance des aminosides est principalement dépendante de l'adsorption par la membrane, du débit d'ultrafiltration et des modalités d'EERC (hémofiltration, hémodialyse ou hémodiafiltration). L'intervalle d'administration varie de 18 à 60 heures selon les modalités d'épuration³¹. Les premières études de pharmacodynamique sur les aminosides en EERC se sont intéressées à la gentamicine à 6 mg/kg, toutes les 48 heures et permettaient d'atteindre les objectifs pharmacodynamiques tout en étant bien toléré sur le plan rénal.³⁴ Plus récemment, les mêmes auteurs préconisaient une attitude thérapeutique similaire pour l'amikacine (25 mg/kg toutes les 48h).³⁵ Les dosages répétés des aminosides chez les patients sous EERC restent indiqués afin d'éviter les surdosages sources d'effets secondaires, et il est probablement préférable d'utiliser d'autres familles d'antibiotiques chez les insuffisants rénaux à chaque fois que possible.

Les Fluoroquinolones : En raison de leurs volumes de distribution élevés et de leur clairance extrarénale importante, les fluoroquinolones ne nécessitent pas d'adaptation posologiques particulières en cas d'EERC. Une étude récente de pharmacocinétique sur un faible effectif préconise la dose de 400mg/8h de ciprofloxacine, à augmenter en cas de pathogène hautement résistant ou de surpoids du patient.³⁶

Au vu des différentes techniques d'épuration extrarénale, des différentes modalités de prescriptions (débit sang, pré-/post-dilution, débit d'ultrafiltration), des clairances rénales résiduelles et extrarénales, il est très difficile d'estimer le PK/PD des antibiotiques sous EERC. Les dosages plasmatiques répétés seront particulièrement importants dans ces situations afin de d'adapter au mieux les posologies.

V. Durées de traitements des principaux tableaux infectieux en réanimation

La durée de l'antibiothérapie est un enjeu majeur de la qualité des soins en réanimation. Si certains tableaux infectieux nécessitent une durée d'antibiothérapie prolongée du fait du risque important de rechute (endocardites...), une exposition prolongée non nécessaire est associée à l'émergence de résistances bactériennes, à l'apparition d'effets indésirables ainsi qu'à une augmentation des coûts de santé. La tendance actuelle est donc de diminuer la durée des antibiothérapies en réanimation afin de réduire l'émergence de mutants résistants sans pour autant diminuer l'efficacité du traitement.

- Durée de l'association d'antibiotiques

L'antibiothérapie en réanimation présente la particularité d'une initiation précoce et souvent à large spectre devant la gravité clinique des patients. Cependant, cette stratégie thérapeutique ne doit pas conduire à la prescription à outrance d'une antibiothérapie prolongée de ce type. La désescalade doit intervenir dans les 48h à 72h après réévaluation clinique et microbiologique du patient³⁷. Si les prélèvements infectieux reviennent stériles et que l'amélioration clinique du patient concorde avec une absence d'étiologie bactérienne, l'antibiothérapie doit être arrêtée sans tarder. La prescription prolongée d'une association d'antibiotique en l'absence de germes multirésistants présente faible de rationnel. En effet, les effets bénéfiques d'une bi-antibiothérapie n'ont été mis en évidence que lors d'études *in vitro* et cette stratégie thérapeutique n'a pas pu montrer de bénéfices en termes de défaillance d'organes³⁸ ni de mortalité³⁹, même en cas de bactériémie à *P. aeruginosa*. Ainsi, il conviendra de relayer l'antibiothérapie probabiliste par une monothérapie adaptée à chaque fois que cela est possible.

- Durée totale de l'antibiothérapie

Des durées standardisées de traitement basées uniquement sur la localisation du site infecté sont proposées. Toutefois, l'arrêt de l'antibiothérapie pourrait être guidé par la réponse clinique au traitement, par exemple évaluée de manière objective par le dosage sanguin de biomarqueurs de l'inflammation. Le plus susceptible à guider cet arrêt est la procalcitonine (PCT). En 2010 déjà, l'étude PRORATA⁴⁰ démontrait que l'arrêt de l'antibiothérapie guidé par le dosage de la PCT permettait de réduire la durée du traitement sans entrainer de conséquence clinique. Lorsque le taux de procalcitonine était inférieur à 0,5 ng/mL ou diminué de plus de 80% par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie pouvait être arrêtée. Cependant, les durées d'antibiothérapie étaient supérieures à celle recommandées aujourd'hui. Un autre essai randomisé comprenant plus de 1500 patients retrouvait une diminution de la durée médiane d'antibiothérapie (4 jours vs 7 jours) dans le groupe PCT ainsi qu'une diminution de la mortalité.⁴¹ Si la diminution de la mortalité ne peut être due à la diminution de la durée d'antibiothérapie, la recherche et le traitement d'un diagnostic alternatif au sepsis devant une PCT basse peut être à l'origine de cette baisse de mortalité. Dans tous les cas, l'arrêt précoce de l'antibiothérapie ne peut s'envisager que sur des critères cliniques et biologiques combinés⁴²

- Les PAVM (pneumonies acquises sous ventilation mécaniques) : Durée = 7 jours

Ce sont les infections les plus couramment traitées dans les services de réanimation. Dès 2003, l'étude PneumA s'intéressait à la diminution de la durée de l'antibiothérapie dans cette indication. Un traitement de 8 jours était comparable à un traitement de 15 jours en termes d'efficacité et permettait même une diminution des pathogènes multirésistants en cas de récurrence (à l'exception des bacilles non fermentant).⁴³ Depuis, de nombreux

essais cliniques ont plaidé en faveur de la diminution de la durée de traitement des PAVM, et récemment, la société américaine de maladies infectieuses recommandait une durée d'antibiothérapie de 7 jours pour les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, y compris en cas de PAVM à bacille non fermentant, même si les études précédentes suggéraient une possible augmentation des récurrences dans le groupe « traitement court »⁴²

- Les infections liées au cathéter (ILC) : Durée = 7 jours (sauf cas particuliers)

Après l'ablation du cathéter et après négativation des hémocultures dans les 3 jours suivants l'initiation du traitement antibiotique, la durée du traitement peut se limiter à 7 jours en cas d'ILC confirmée. En cas de persistance d'hémocultures positives, il conviendra de rechercher des métastases infectieuses à distance. En cas d'ILC liée à *Staphylococcus aureus*, il convient de réaliser une antibiothérapie de 10 à 14 jours. En cas de thrombophlébite suppurée, le traitement sera poursuivi 4 à 6 semaines.⁴⁴

- Les infections intra-abdominales :

1. Infections intra-abdominales communautaires généralisées : 5 à 7 jours en cas d'amélioration clinique avérée.
2. Infections intra-abdominales nosocomiales ou post-opératoires : 5 à 15 jours. Il existe peu d'essais sur la durée d'antibiothérapie dans les infections intra-abdominales de l'adulte, cependant, la durée d'antibiothérapie ne devra pas dépasser 15 jours en cas de péritonites postopératoires traitées chirurgicalement⁴⁵. La rechute ou l'absence d'amélioration clinique sous antibiothérapie doit conduire le clinicien à la réalisation d'une tomodensitométrie à la recherche d'un foyer infectieux profond de traitement chirurgical ou radio-interventionnel.

- Les infections cérébro-méningées : Durée = 10 à 21 jours selon les indications

1. Les méningites postopératoires représentent une des complications les plus graves en neurochirurgie. Le diagnostic clinique est difficile et la nécessité de débiter une antibiothérapie probabiliste à large spectre après réalisation d'une ponction lombaire s'explique par l'évolution rapide de cette affection. En cas de culture de LCR négative après 3 jours, il convient d'arrêter l'antibiothérapie⁴⁶. L'antibiothérapie sera indiquée durant 10 à 14 jours, avec si possible en cas de germes multirésistants, réalisation d'une ponction lombaire de contrôle et dosage de l'antibiothérapie dans le LCR.
2. Infection sur matériel de dérivation de LCR : Ces infections sont dues dans 75% des cas à des cocci G + (staphylocoques) et 25% à des BGN. L'ablation du cathéter de dérivation est préférable et l'antibiothérapie sera de 15 jours en cas

d'infection à *Staphylococcus spp* et de 21 jours en cas de BGN. Des ponctions lombaires de contrôle doivent être réalisées, ainsi qu'une tomodensitométrie en cas de non amélioration clinique sous antibiothérapie adaptée au germe.

- Infection uro-génitale : La recherche systématique d'une infection urinaire sur sonde à demeure ne doit pas être réalisée au moindre signe infectieux en réanimation. La présence d'une bactériurie simple, sans signe de complication ou de leucocyturie ne doit pas pousser à l'introduction d'une antibiothérapie systémique, mais uniquement au changement de la sonde (sauf greffé rénal ou aplasie). En cas d'infection avérée (pyélonéphrite) sur SAD, le retrait de la sonde s'accompagne d'une antibiothérapie de 10 à 15 jours adaptée au germe ⁴⁷. De même, une prostatite ou une orchio-épididymite sera traitée durant 14 jours.

Conclusion

L'administration d'antibiotique est fréquente en réanimation. Une optimisation des doses, rythmes et voies d'administration sont nécessaires pour améliorer le devenir des patients en sepsis sévère. A cette fin, les dosages sanguins sont le meilleur ami du réanimateur pour l'adaptation thérapeutique puisque les prédictions individualisées sont souvent prises à défaut. La mise en place au sein de chaque service de protocole de soins (« antimicrobial stewardship ») prônant des perfusions continues de β lactamines, des dosages plasmatiques systématiques et des schémas d'antibiothérapies courts, semble adaptée pour améliorer le pronostic lié aux infections sévères.

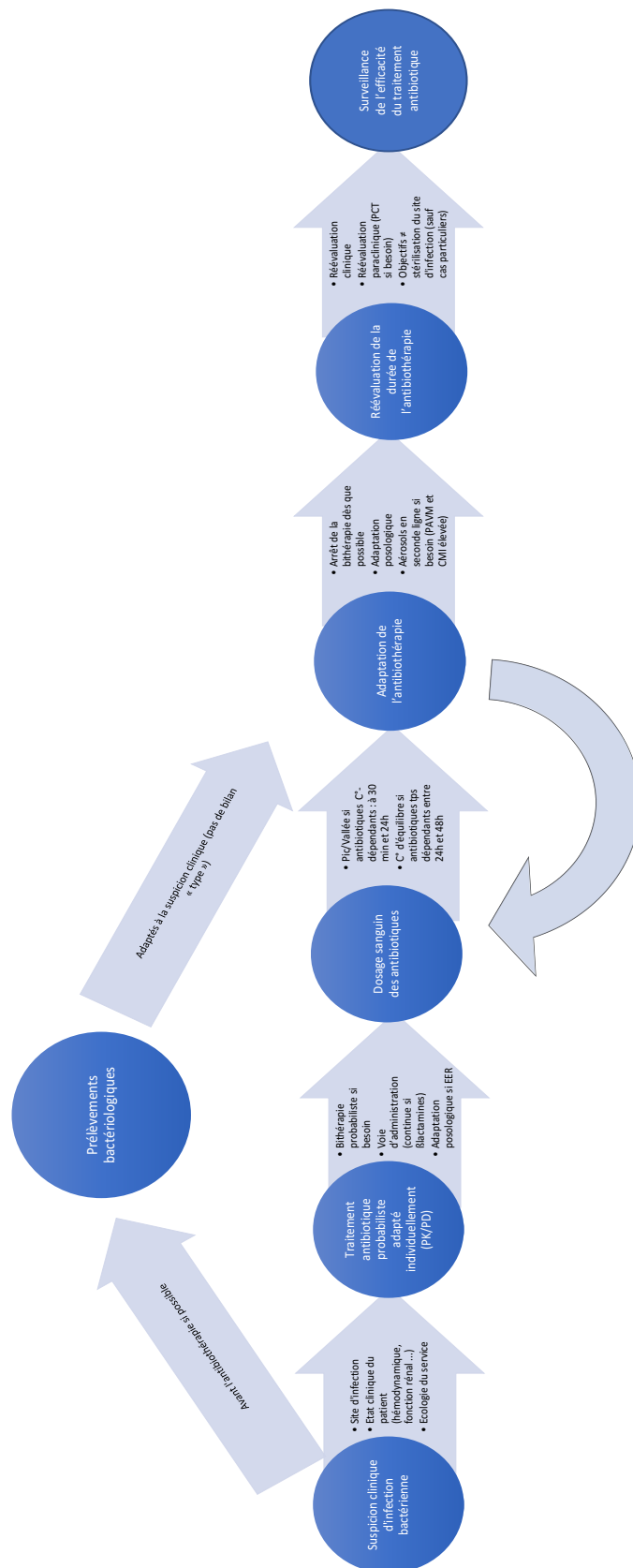


Figure 1: Schéma de prescription et d'adaptation de l'antibiothérapie aux modifications PK/PD du patient de réanimation, aux dosages et aux contextes cliniques et paracliniques.

RÉFÉRENCES

1. Roberts, J. A. & Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient: *Crit. Care Med.* 37, 840–851 (2009).
2. Zhang, D., Micek, S. T. & Kollef, M. H. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis*: *Crit. Care Med.* 43, 2133–2140 (2015).
3. van der Poll, T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 1, 165–174 (2001).
4. Gómez, C. M., Cordingly, J. J. & Palazzo, M. G. Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 1798–1802 (1999).
5. Joynt, G. M. et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 47, 421–429 (2001).
6. Joukhadar, C. et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 29, 385–391 (2001).
7. Minville, V. et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study. *Crit. Care Lond. Engl.* 15, R49 (2011).
8. Udy, A. A. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Crit. Care Med.* 42, 520–527 (2014).
9. Roberts, J. A. et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 58, 1072–1083 (2014).
10. Karlowsky, J. A., Zhanel, G. G., Davidson, R. J. & Hoban, D. J. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 33, 937–947 (1994).
11. de Montmollin, E. et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* 40, 998–1005 (2014).
12. Allou, N. et al. Assessment of the National French recommendations regarding the dosing regimen of 8mg/kg of gentamicin in patients hospitalised in intensive care units. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 35, 331–335 (2016).
13. Abdul-Aziz, M. H. et al. 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. *Intensive Care Med.* 42, 1535–1545 (2016).
14. Dulhunty, J. M. et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 56, 236–244 (2013).
15. Dulhunty, J. M. et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192, 1298–1305 (2015).
16. Lodise, T. P., Lomaestro, B. & Drusano, G. L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin. Infect. Dis.* 44, 357–363 (2007).
17. Bauer, K. A., West, J. E., O'Brien, J. M. & Goff, D. A. Extended-Infusion Cefepime

Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 2907–2912 (2013).

18. Cousson, J. et al. Lung Concentrations of Ceftazidime Administered by Continuous versus Intermittent Infusion in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 59, 1905–1909 (2015).

19. Adembri, C. et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31, 122–129 (2008).

20. Wunderink, R. G. et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin. Infect. Dis.* 54, 621–629 (2012).

21. Garnacho-Montero, J. et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 36, 1111–1118 (2003).

22. Conil, J.-M. et al. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int. J. Antimicrob. Agents* 32, 505–510 (2008).

23. Palmer, L. B. & Smaldone, G. C. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 189, 1225–1233 (2014).

24. Lu, Q. et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 106–115 (2011).

25. Lu, Q. et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 117, 1335–1347 (2012).

26. Tumbarello, M. et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 144, 1768–1775 (2013).

27. Jager, N. G. L., van Hest, R. M., Lipman, J., Taccone, F. S. & Roberts, J. A. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 9, 961–979 (2016).

28. De Waele, J. J. et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 40, 380–387 (2014).

29. Taccone, F. S. et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Lond. Engl.* 14, R126 (2010).

30. Jamal, J.-A., Udy, A. A., Lipman, J. & Roberts, J. A. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens*. *Crit. Care Med.* 42, 1640–1650 (2014).

31. Trotman, R. L., Williamson, J. C., Shoemaker, D. M. & Salzer, W. L. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 41, 1159–1166 (2005).

32. Jamal, J.-A. et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion

- versus intermittent bolus administration. *Int. J. Antimicrob. Agents* 46, 39–44 (2015).
33. Jamal, J.-A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int. J. Antimicrob. Agents* 45, 41–45 (2015).
 34. Roberts, J. A. et al. Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended daily diafiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 3635–3640 (2010).
 35. Roger, C. et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 4901–4909 (2016).
 36. Roger, C. et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1643–1650 (2016).
 37. Leone, M. et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 40, 1399–1408 (2014).
 38. Brunkhorst, F. M. et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307, 2390–2399 (2012).
 39. Peña, C. 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. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 57, 208–216 (2013).
 40. Bouadma, L. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 375, 463–474 (2010).
 41. de Jong, E. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 16, 819–827 (2016).
 42. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic. Available at: <https://academic-oup-com.gate2.inist.fr/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw353>. (Accessed: 5th April 2017)
 43. Chastre, J. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290, 2588–2598 (2003).
 44. Mermel, L. A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 49, 1–45 (2009).
 45. Augustin, P. et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit. Care* 14, R20 (2010).
 46. Zarrouk, V. et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 44, 1555–1559 (2007).
 47. Shuman, EK, Chenoweth CE. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 38, S373-379 (2010).

