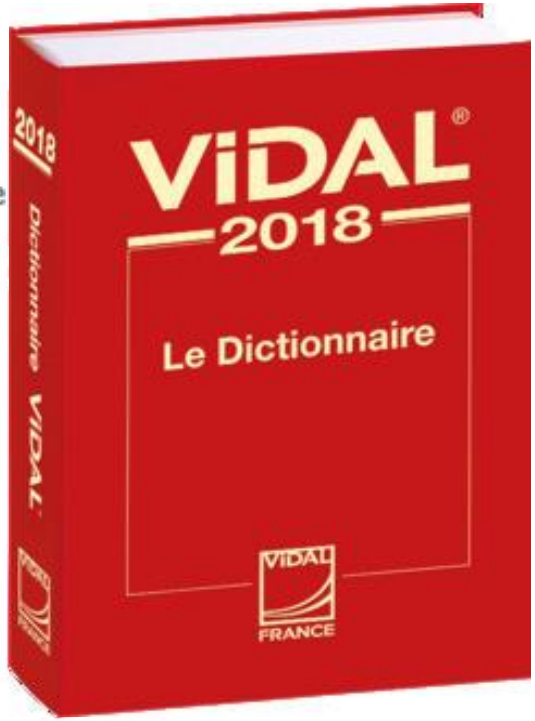
Optimisation de l'administration des antibiotiques

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Unité mobile d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V

Le Dictionnaire VIDAL

La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

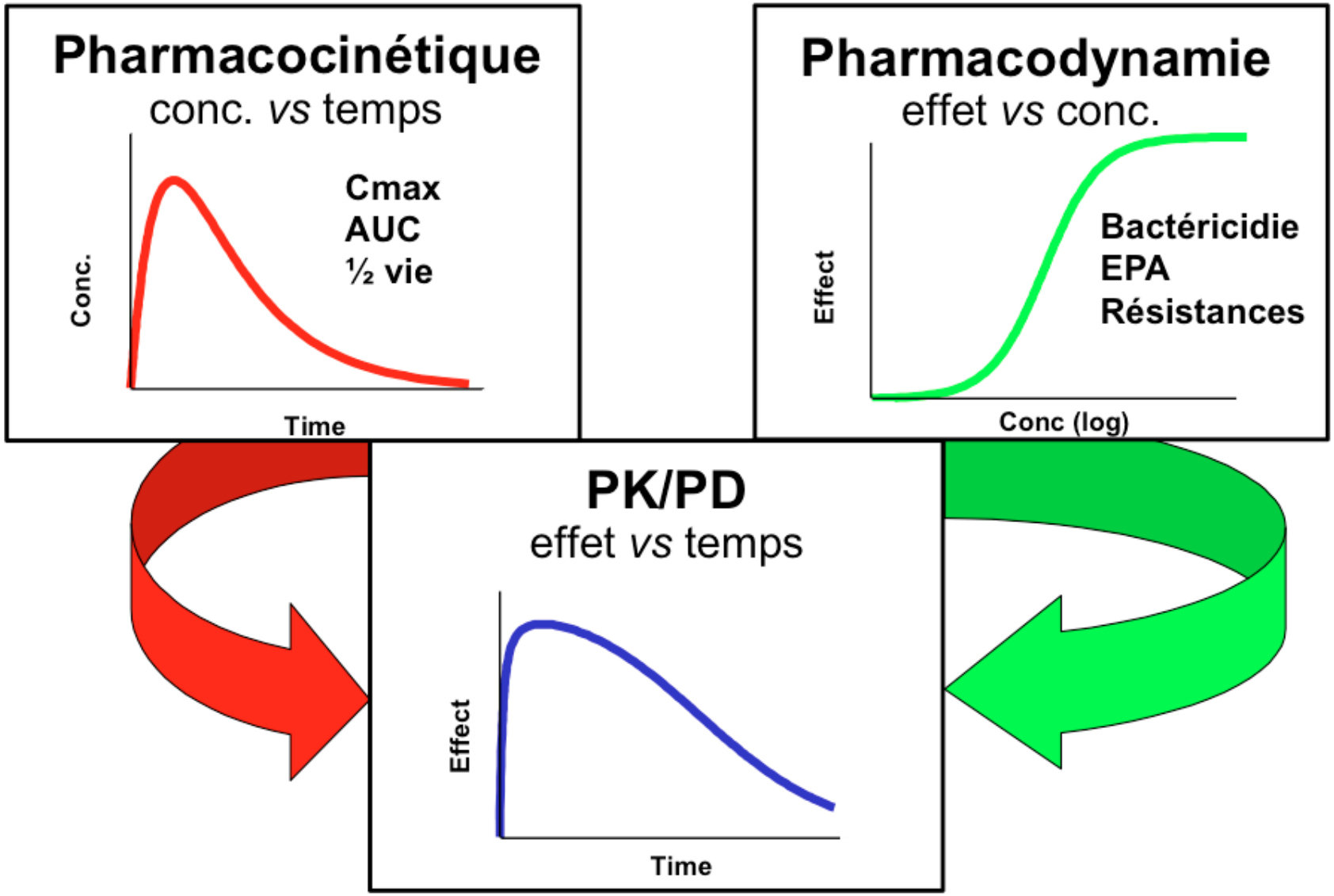


Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

A quoi sert la relation Pk/Pd ?

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalité d'administration des ATB dans le but d'atteindre ces objectifs **pour optimiser l'efficacité**

Que pouvons nous mesurer pour faire du Pk/Pd ?

- Pharmacocinétique

  Ce que l'hôte fait avec le médicament….

  - absorption → Cmax
  - métabolisme → AUC
  - élimination → demi-vie, C. résiduelle

  Dosages

- Pharmacodynamie

  Ce que le médicament fait au micro-organisme….

  - effets directs → CMI, CMB, vitesse de bactéricidie
  - effets post-exposition → EPA…
  - sélection / induction → résistance

Le seul paramètre Pd accessible en routine est un paramètre de « laboratoire » mesuré « in vitro »….. la CMI

Paramètre qui pose des problèmes

- Simple à réaliser… mais coût/temps
- Mesure « à une dilution près » ➔ 0,5 ou 1 ou 2 mg/l ???
- Exposition continue sur 18 à 24h à 1 AB à [C] fixe !!!
- Mesure la bactériostase…
- Pas d'information sur la nature du « killing » dans le temps …
- N'intègre pas l'effet inoculum…l'effet post-antibiotique
- N'intègre pas la « Concentration de prévention des mutants R » (CPM)

Système : complexe, variable et dynamique +++

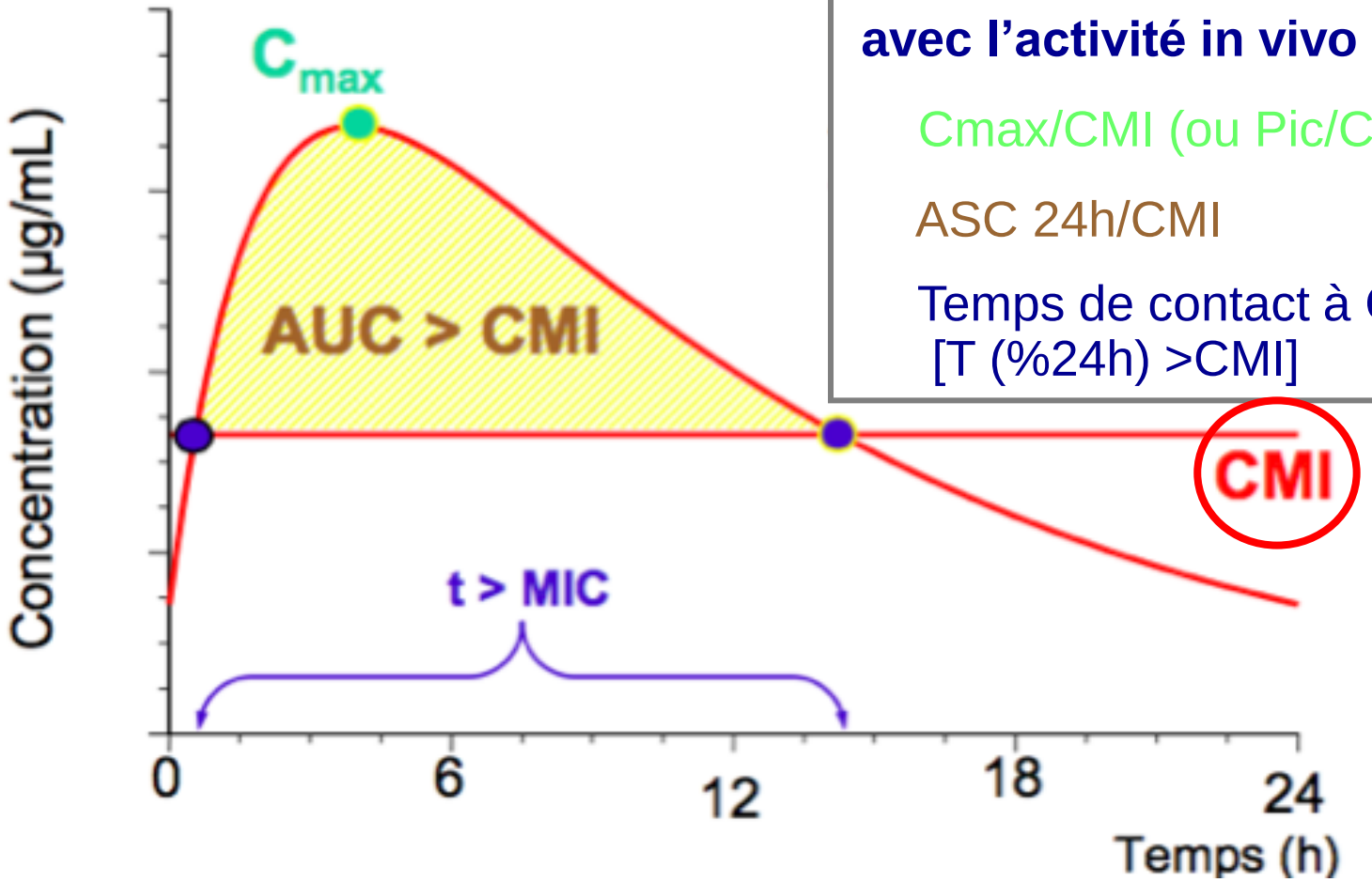
Population bactérienne « hétérogène » :
- sensible … mais CMI variables
- effet inoculum,
- population S, mais présence de mutants-R qui ↗ sous traitement

Patients « hétérogènes »:
- Immunodépression
- gravité du tableau clinique
- site infecté variable, gravité variable et évolutive dans le temps
- Pk souvent perturbée : réa, brulés, hématologie

Mêmes schémas posologiques et thérapeutique pour tous quelque soit les situations

➔ Risque impact négatif dans les situations « difficiles »

Relation Pk/Pd : efficacité *vs* temps



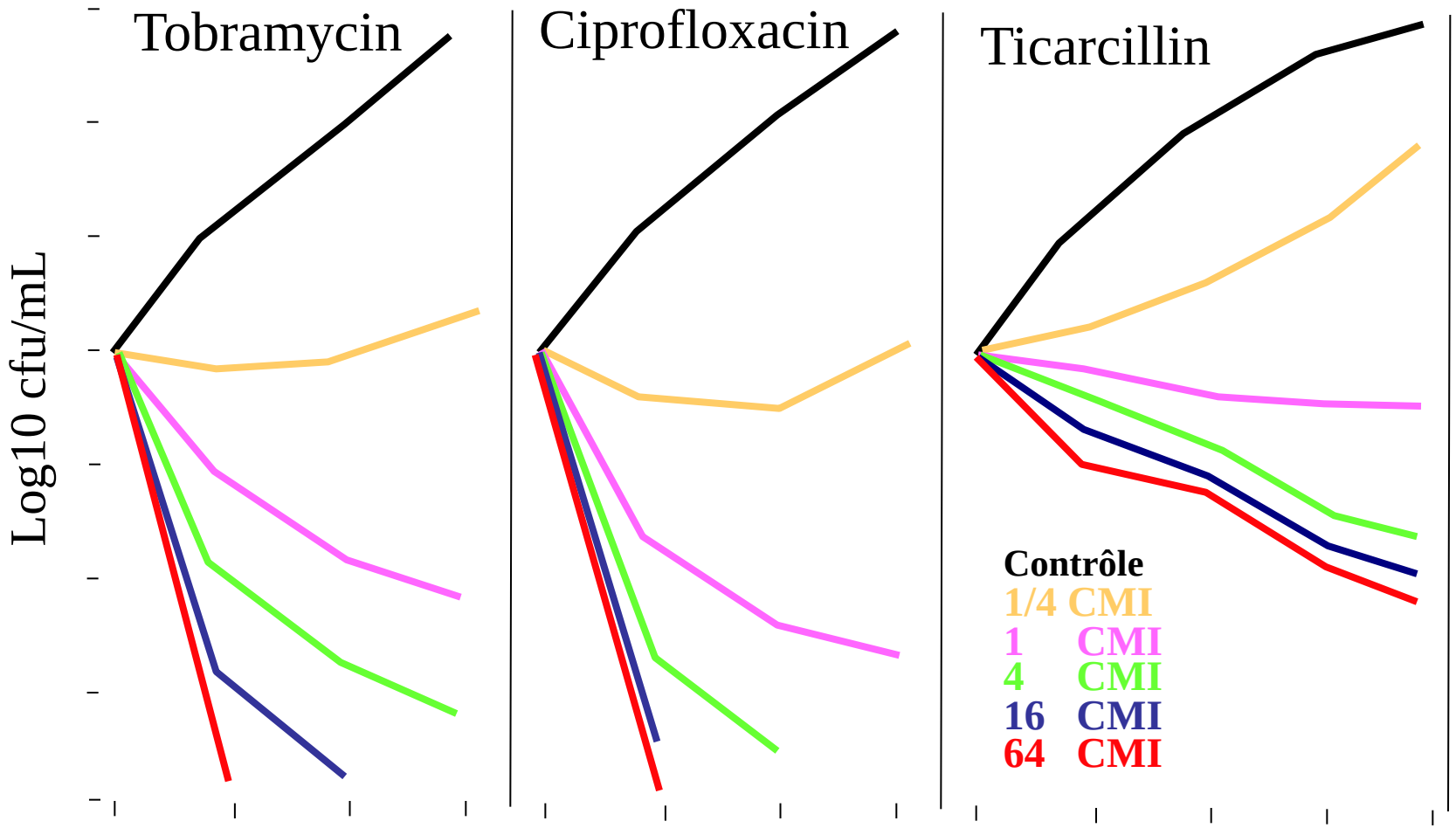
Paramètres PK/PD corrélés avec l'activité in vivo des ATB

Cmax/CMI (ou Pic/CMI)

ASC 24h/CMI

Temps de contact à C > CMI
[T (%24h) >CMI]

Bacterial killing : concentration-dependent *vs*-independent



▪ ***Time-kill curves of Pseudomonas aeruginosa ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC*** ***R. Garraffo Nov 1999***

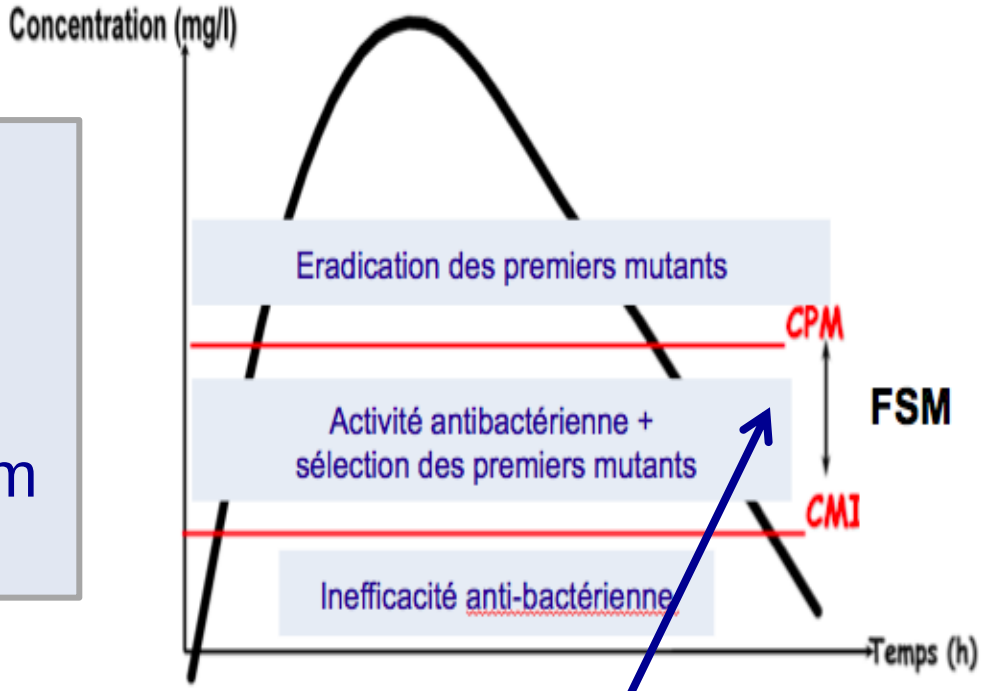
Relation Pk/Pd : efficacité *vs* temps

- Pour la plupart des ATB

  CPM = 5 à 10 x CMI

- Pour certains ATB

  ↗ CPM avec ↗ inoculum (carbapénem +++)



Passer le moins de temps possible dans FSM

Quels objectifsPk/Pd ?

- Cmax /CMI ≈ **8 à 10** :

  ➔ aminosides, fluoroquinolones

- T > CMI ≈ **100% du temps à [C] > 4 à 8 x CMI**

  [C] résiduelle > 4 à 8 x CMI

  ➔ β-lactamines

- AUC 24h/CMI ≈ **250** ➔BGN et fluoroquinolones

  ≈ **400** pour vancomycine

Comment est démontrer l'impact clinique de la relation Pk/Pd?

- Modèles animaux

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not Just for Mice Anymore

Ambrose P CID 2007

- Simulation de « Monte Carlo » avec la notion de « probabilité d'atteindre une cible » Pk/Pd prédéfinie = « PTA »

- Etudes cliniques

Saving Lives With Optimal Antimicrobial Chemotherapy

Drusano G CID 2013

Modèles animaux et … animal « humain »

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men

CID 1998

William A. Craig

From the Department of Medicine, William S. Middleton Memorial Veterans Hospital, Madison, Wisconsin

more recent studies suggest that the magnitude of the pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters required for efficacy are relatively similar in animal infection models and in human infections. However, there is still much to learn. Additional studies are needed to further correlate pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for many antibacterials with therapeutic efficacy in a variety of animal infection models and in human infections. The potential value of using pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters as guides for establishing optimal dosing regimens for new and old drugs and for new

Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients

Essais cliniques virtuels !!!

- Permet de déterminer les meilleures schémas thérapeutiques pour ➔ un objectif Pk/Pd prédéfini (ex : T > 4 x CMI pendant 100% du temps), en fonction des différentes CMI de la bactérie que l'on traite

  « PTA » = Probability of target attainment

- Données Pk obtenus à partir de différents schémas thérapeutiques dans la population d'intérêt (500 dosages)
- Modélisation dans un logiciel d'analyse avec covariables (clearance rénale, distribution, poids, âge, sexe, SAPSII, albuminémie, trauma, complication post op, causes médicales….)
- 10^4 simulations Pk/Pd avec ≠ schémas thérapeutiques, ≠ CMI et ≠ cibles Pk/Pd

Roberts JA JAC 2011; 66 : 227

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β-lactamase (ESBL) and non-ESBL infections☆

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

Breakpoint inférieur 1 mg/l

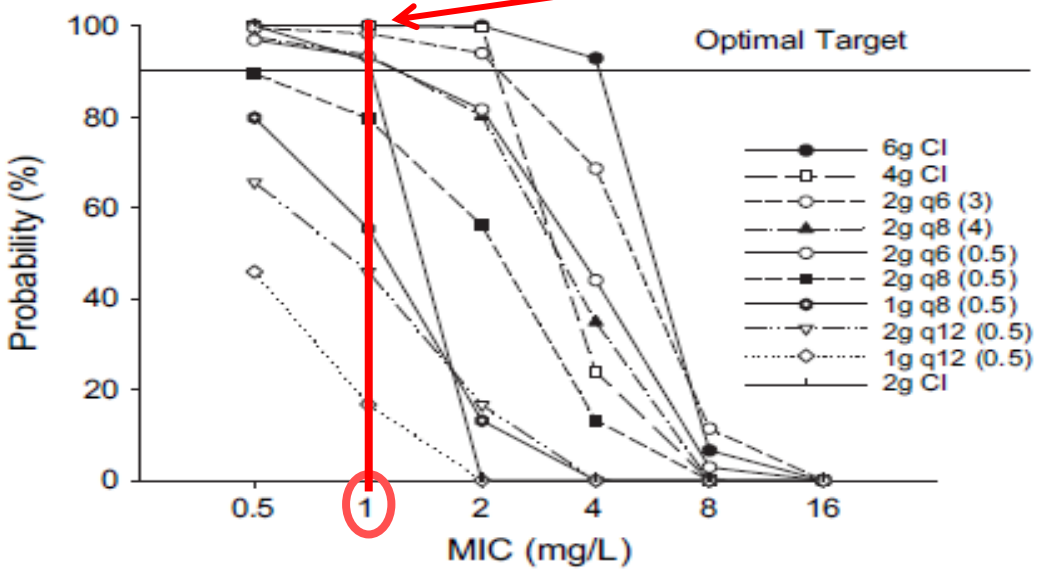


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fCmin/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Objectif atteint avec

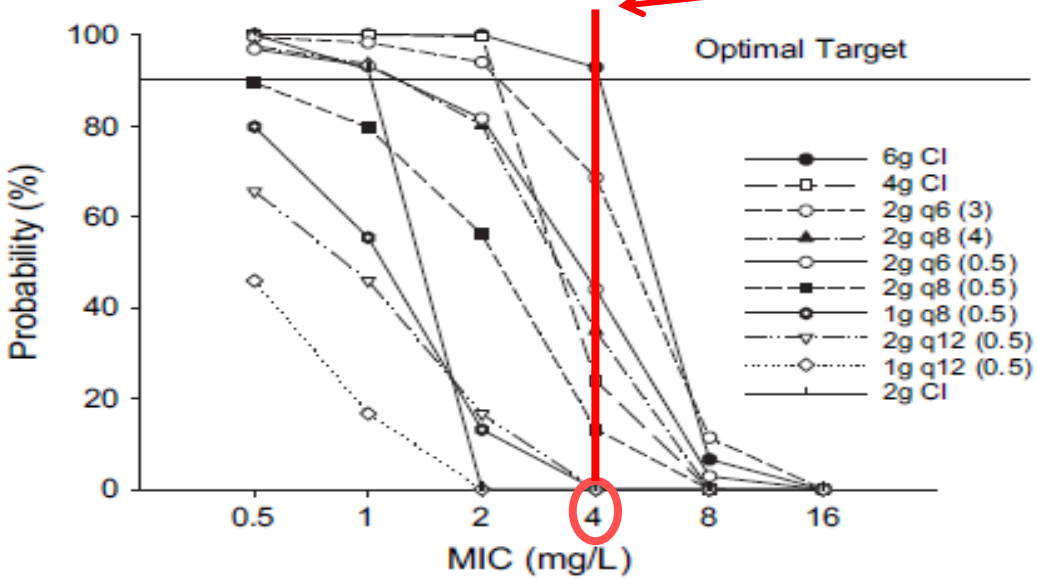
- 4 et 6g en continu
- 2g en 3h / 6h
- 2g en 4h / 8h

Journal of Infection 2007, 54: 463-68

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β-lactamase (ESBL) and non-ESBL infections☆

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

Breakpoint supérieur 4 mg/l



Objectif atteint avec 6g en continu (après un bolus de 2 g)

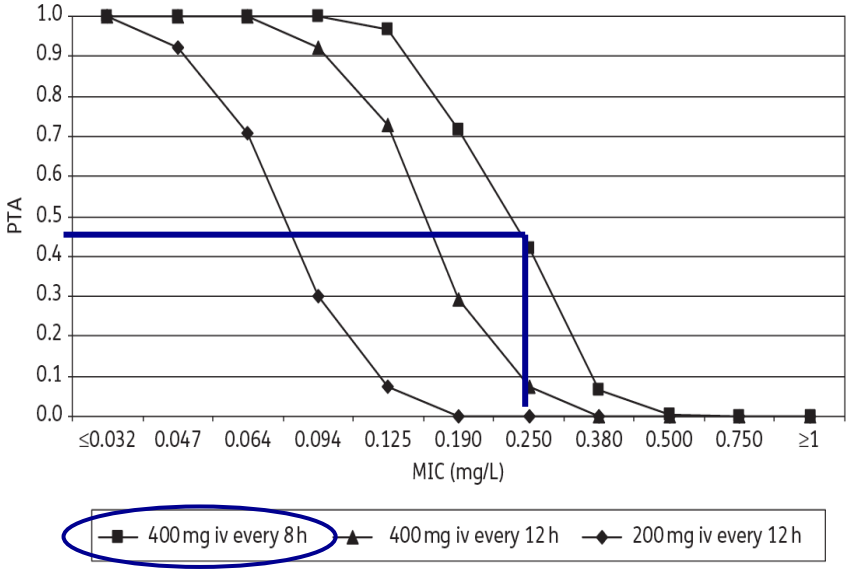
Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fCmin/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Journal of Infection 2007, 54: 463-68

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky[1,2]* and Robert E. Ariano[1,2]

Probabilités d'atteindre AUC/CMI > 250 stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5 000 pts)



Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25

P.aeruginosa :

CMI 50% : 0,25 mg

CMI 90% = 2 mg/l

Nécessité de mesurer la CMI (le plus souvent non fait)

JAC 2010;65: 1725

Quand y aura-t-il un impact clinique de la relation Pk/Pd?

Toute situation à risque d'échec microbiologique, ou pharmacocinétique

- Patients à risque Pk

  Pts de Réa, infections de sites difficiles d'accès, inoculum lourd, matériel étranger, neutropéniques, brûlés, immunodéprimés…

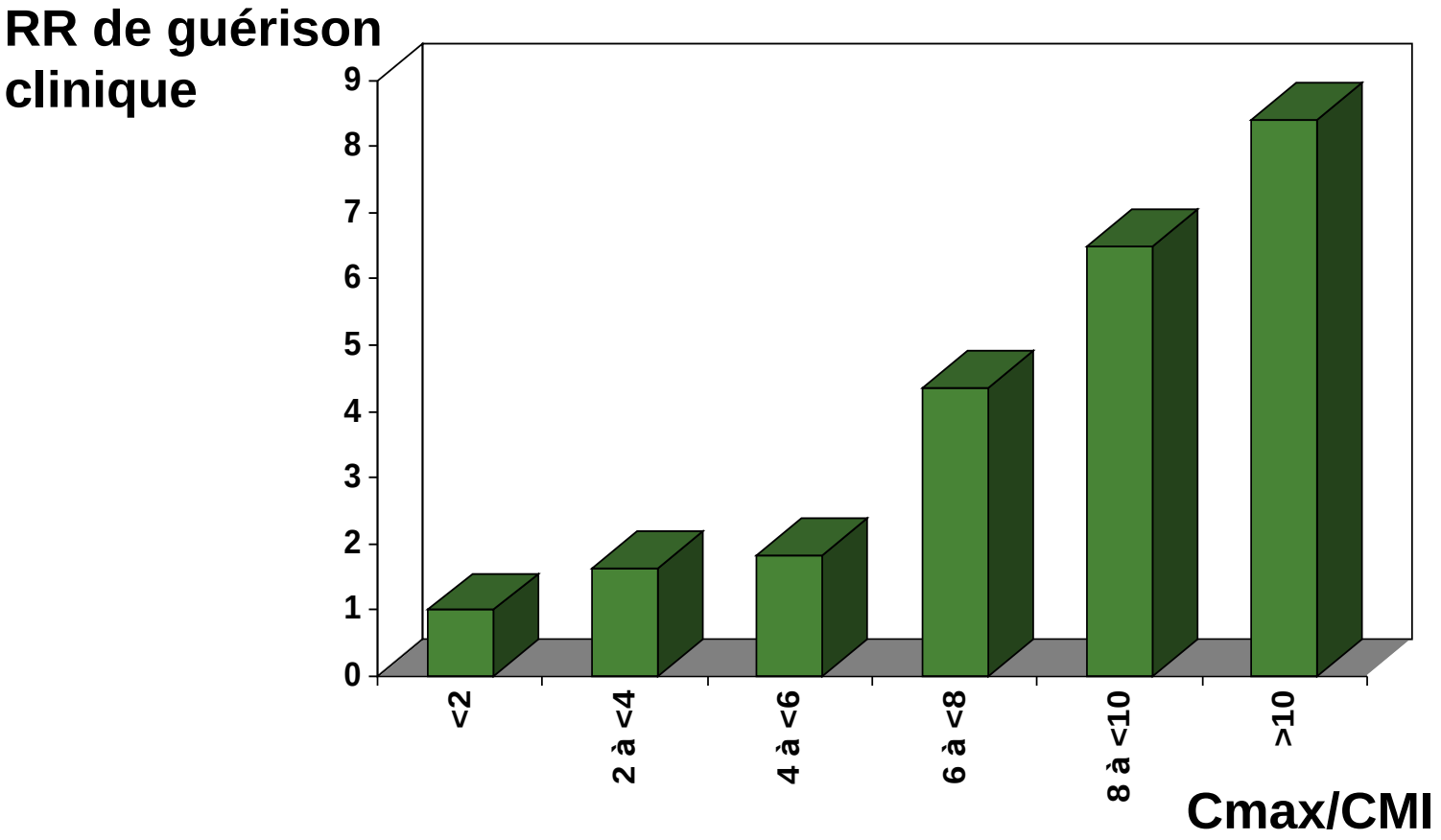
- BGN de sensibilité diminuées/« résistantes »

  P. aeruginosa, *Acinetobacter,* entérobactéries du Gr 3 (*Serratia,Enterobacter,M.morganii, Providencia, Citrobacter*)…BLSE, Case dérepimées, cabapénémases….

Impact Pk/Pd et études cliniques ?

- **Aminosides/ vancomycine /fluoroquinolones**
  Corrélations atteinte des objectifs Pk/Pd et succès clinique

Aminosides : relation Cmax/CMI et guérison clinique



Moore JID 1987; 155 : 93-99

Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis

- ICU, sepsis graves
- AMK 30 mg/kg, genta 8 mg/kg
- Poids total si BMI < 30

  Poids corrigé si BMI > 30

- AMK : Pic > 60 mg/l dans 77 % des cas

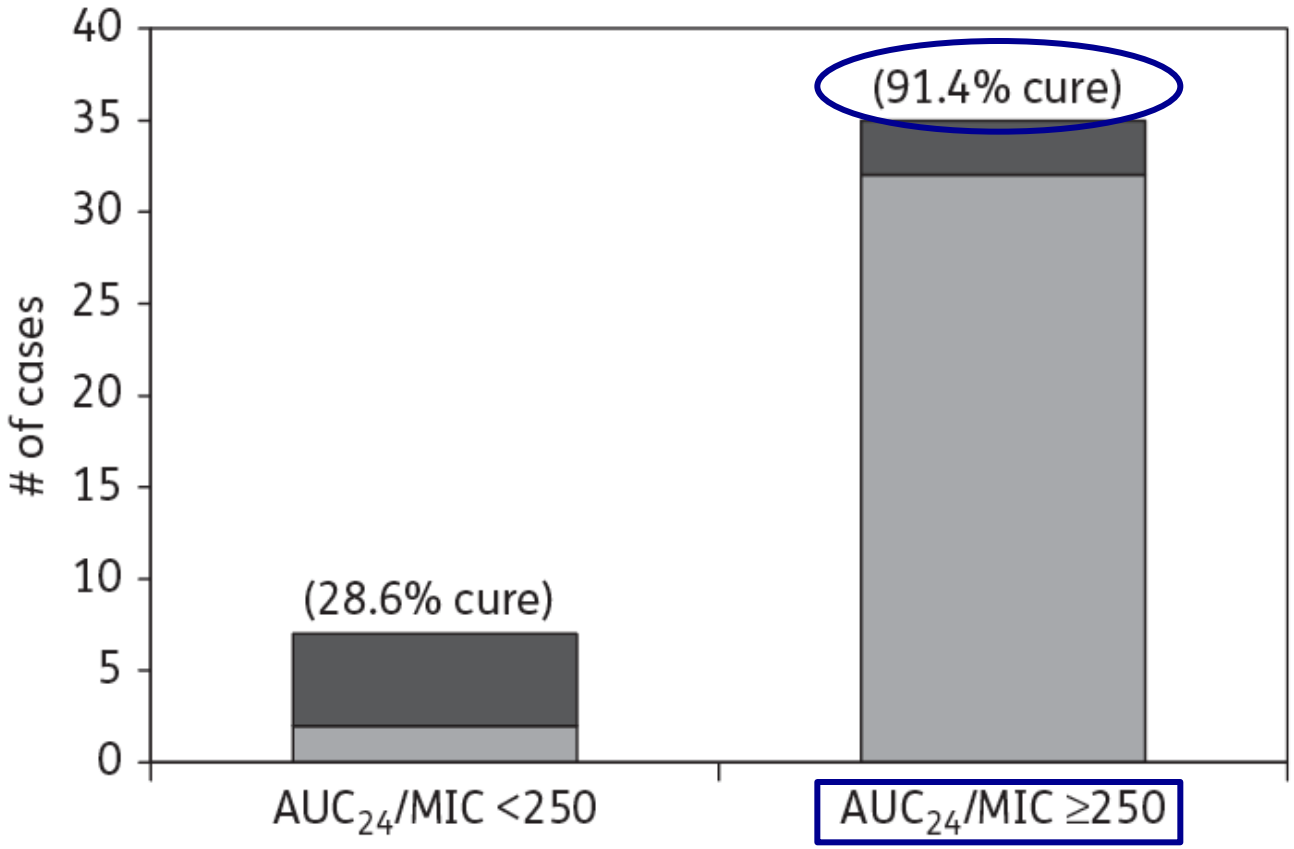
  Genta : Pic > 30 mg/ dans 6 % des cas
- Résiduelle à J1
  - AMK > 2,5 mg/l : 50 %
  - Genta > 0,5 mg/l : 56 %

    ➔ Conduisant a repousser 2ème injection ou stop traitement

Roger C JAC 2015; 40: 998

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky[1,2]* and Robert E. Ariano[1,2]



JAC 2010;65: 1725

Vancomycin AUC_{24}/MIC Ratio in Patients with Complicated Bacteremia and Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Association with Attributable Mortality during Hospitalization

- Revue rétrospective 2006-2008
- 68 bactériémies à SARM

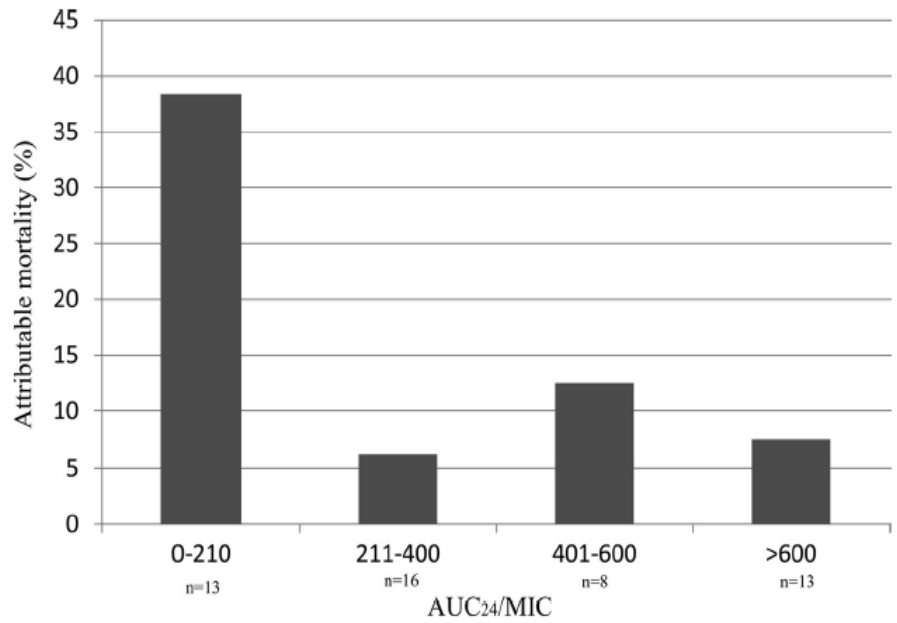


FIG 1 Attributable mortality stratified by the AUC_{24}/MIC ratio.

Objectifs Pk/Pd pour la vancomycine

AUC/CMI > 400

(résiduelle 25-30 mg/l)

Rybak ICCAC 1997
Drew ICAAC 2004
Jeffres Chest 2006
Moise-Broder Pharmacokinet 2004
Hidayat Arch Intern Med 2006

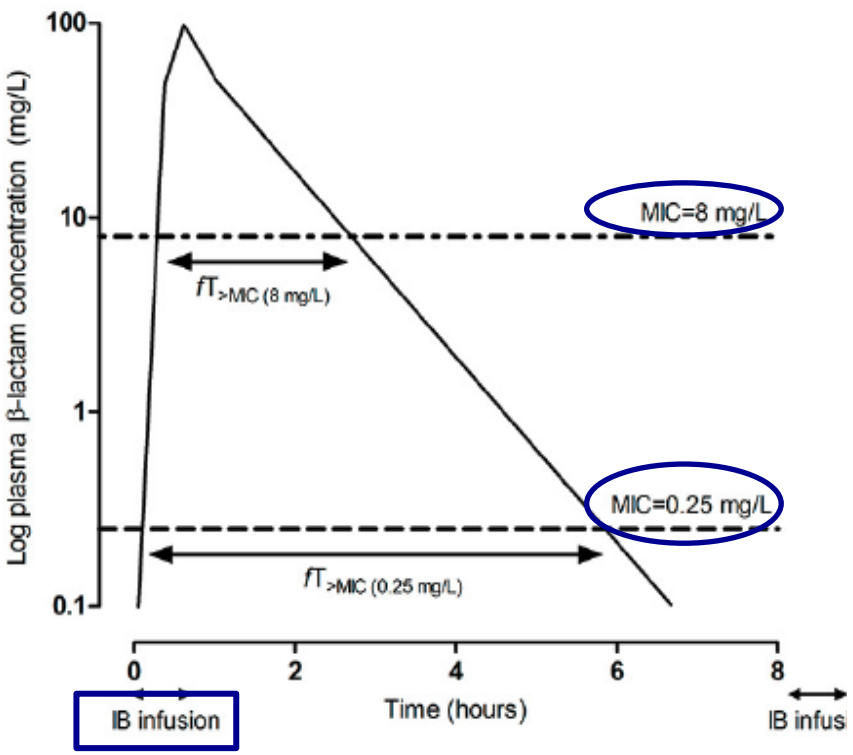
Brown J AAC 2012 ; 56 :634

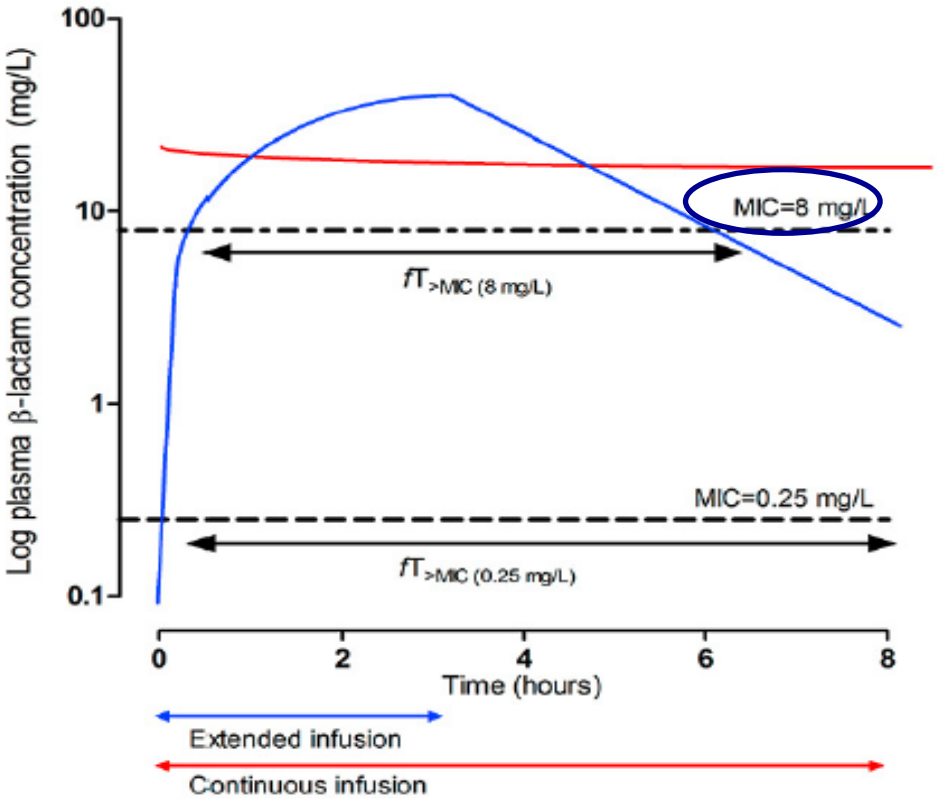
Impact Pk/Pd et études cliniques ?

- **Aminosides/ vancomycine /fluoroquinolones**
  Corrélations atteinte des objectifs Pk/Pd et succès clinique

- **Bêta-lactamines**
  Perfusions intermittentes courtes fréquentes?
  prolongées = 2 à 4h?
  continue sur 24h ?

β-lactamines : conséquences des modalités d'administration





The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1953, by the Massachusetts Medical Society

Volume 248 MARCH 19, 1953 Number 12

"CONTINUOUS" VS. "DISCONTINUOUS" THERAPY WITH PENICILLIN

The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy

HARRY EAGLE, M.D.,† RALPH FLEISCHMAN,‡ AND MINA LEVY, A.B.§

BETHESDA, MARYLAND

Au moins 7 méta-analyses de 2013 à 2018

Toutes vont dans le même sens
En faveur perfusion continue/prolongée
(réserve sur les carbapénèms ?)

Chang C Crit Care 2013, Falagas ME CID 2013,
Shiu JR Rev Cochrane 2013, Théo J IJAA 2014,
Roberts JA AJRCCM 2016, Vardakas KZ LID 2017
Rhodes NJ CCM 2018

Quels messages?

- Bénéfice (IVSE ou prolongée) sur mortalité surtout dans études non randomisées (probablement pas avec les carbapénèmes) ... chez les patients les plus graves
- Data divergents en terme de guérison clinique
- Effets secondaires identiques
- Inclusion de patients plus homogènes (infections à BGN, patients « graves », bactéries résistantes) dans les études observationnelles explique probablement ces différences…

Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials

AJRCCM 2016

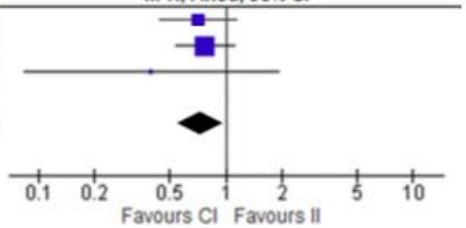
Jason A Roberts, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz, Joshua S Davis, Joel M Dulhunty, Menino O Cotta, John Myburgh, Rinaldo Bellomo, and Jeffrey Lipman

- 3 RCT, 632 patients, ICU en sepsis sévère
  - Dulhunty JM (*CID 2013*)
    60 pts, pipéracilline/taz, méropénème, ticar/ac.clavulanique
    En faveur perfusion continue
  - Dulhunty JM (*AJRCCM 2015*)
    432 pts, piéracillinep/taz, méropénème, ticar/ac.clavulanique
    Pas de différence significative
  - Abdul-Aziz MH (*ICM 2016*)
    140 pts, céfépime, méropénème, Pip/taz
    En faveur perfusion continue

A. Hospital mortality censored at day 30

Study or Subgroup	CI Events	CI Total	II Events	II Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Abdul-Aziz 2016	20	70	28	70	33.3%	0.71 [0.45, 1.14]
Dulhunty 2015	39	212	52	220	60.7%	0.78 [0.54, 1.13]
Dulhunty 2013	2	30	5	30	5.9%	0.40 [0.08, 1.90]
Total (95% CI)		312		320	100.0%	0.73 [0.55, 0.98]
Total events	61		85			

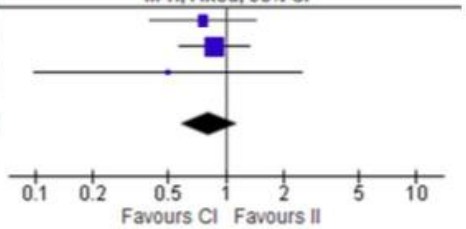
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.69$, df = 2 (P = 0.71); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)



B. ICU mortality

Study or Subgroup	CI Events	CI Total	II Events	II Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Abdul-Aziz 2016	13	70	17	70	29.2%	0.76 [0.40, 1.45]
Dulhunty 2015	32	212	38	220	64.0%	0.87 [0.57, 1.34]
Dulhunty 2013	2	30	4	30	6.9%	0.50 [0.10, 2.53]
Total (95% CI)		312		320	100.0%	0.82 [0.58, 1.16]
Total events	47		59			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.49$, df = 2 (P = 0.78); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.25)

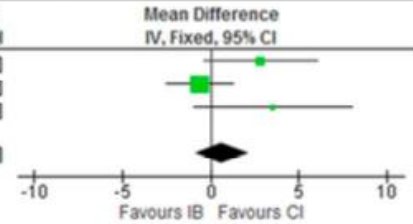


NS

C. ICU-free days at Day 28

Study or Subgroup	Continuous infusion Mean	SD	Total	Intermittent bolus Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Abdul-Aziz 2016	16.33	8.91	70	13.51	10.54	70	22.9%	2.82 [-0.41, 6.05]
Dulhunty 2015	14.56	10.06	212	15.17	10.23	220	65.4%	-0.61 [-2.52, 1.30]
Dulhunty 2013	17.2	8.29	30	13.67	9.53	30	11.7%	3.53 [-0.99, 8.05]
Total (95% CI)			312			320	100.0%	0.66 [-0.89, 2.21]

Heterogeneity: $Chi^2 = 4.96$, df = 2 (P = 0.08); $I^2 = 60\%$
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

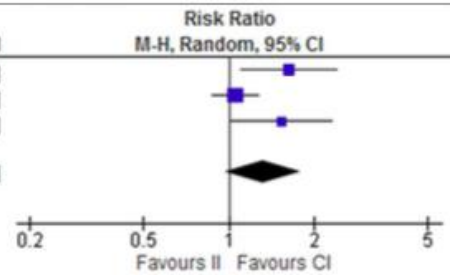


NS

D. Clinical cure

Study or Subgroup	CI Events	CI Total	II Events	II Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Abdul-Aziz 2016	39	70	24	70	28.8%	1.63 [1.10, 2.39]
Dulhunty 2015	111	212	109	220	44.0%	1.06 [0.88, 1.27]
Dulhunty 2013	23	30	15	30	27.2%	1.53 [1.02, 2.31]
Total (95% CI)		312		320	100.0%	1.32 [0.97, 1.80]
Total events	173		148			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 5.56$, df = 2 (P = 0.06); $I^2 = 64\%$
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.07)



NS

Roberts JA AJRCCM 2016

Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis*

- 18 études, 3 401 pts
- Perfusion prolongée 57 % (continue 31 %)
- Doses quotidiennes équivalentes
- Inf. respi 53 %, IIA 22 %, IU 12 %
- 30 % des cas : pipera/tazobactam en association

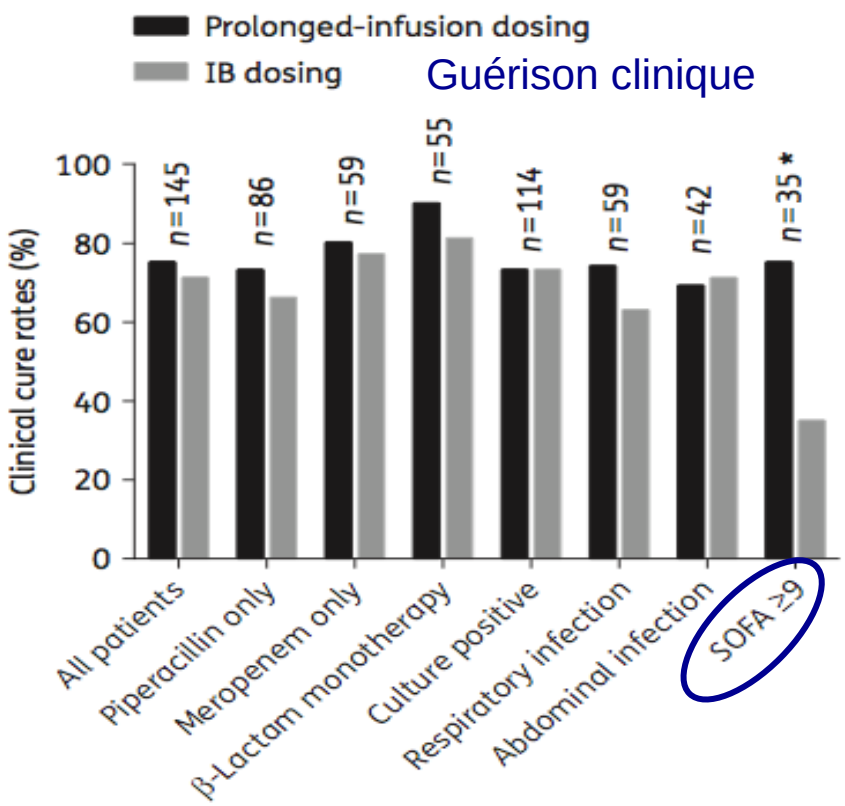
Perfusion prolongée ou continue

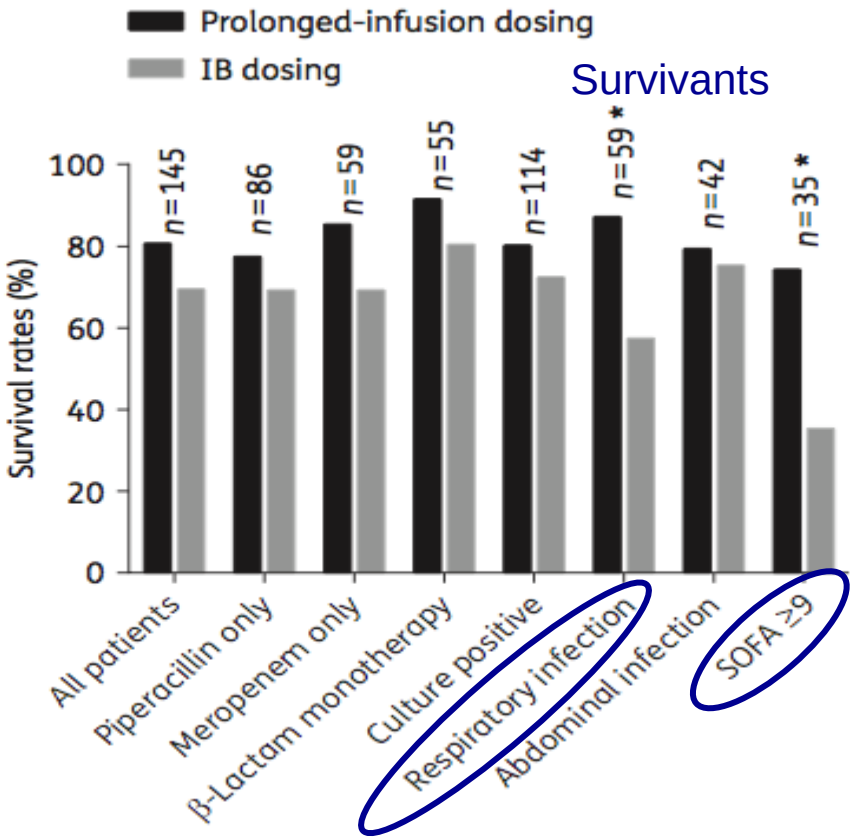
- Mortalité : 1,46 fois moindre
- Guérison clinique : 1,77 fois supérieur
- Guérison microbio : non différente
- Durées de séjour en ICU et d'hospitalisation : non différentes

Rhodes NJ CCM 2018; 46 : 236

Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/ pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort

Analyse post hoc cohorte prospective DALI, 182 pts





Abdul-Aziz MH JAC 2016; 71 : 196

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

Roberts JA CID 2014; 58 : 1072

- 68 ICUs in 10 countries throughout Europe
- Vd – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams

  20% of patients don't achieve 50% $fT_{>MIC}$

  50% don't achieve 50% $fT>_{4xMIC}$
- Vancomycin

  55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

Résultats superposables

Wong G JAC 2018 doi:10.1093/jac/dky314

Jacobs A AAC 2018 doi:10.1128/AAC.02534-17

Suivi thérapeutique pharmacologique des beta-lactamines administrées en perfusion continue en réanimation

- Dose de charge de 2 g, puis perfusion continue sur 24 h :
  Cefepime, ceftazidime, cefotaxime 6 g et méropénèm 4 g
- C plasmatiques mesurées à J1, J4 et J7
- Concentration efficace définie
  (à partir des breakpoints EUCAST)
  pour avoir T > 4-5 x CMI = 100%

Cefepime et ceftazidime 40 mg/l
Cefotaxime 20 mg/l
Méropénème 10 mg/l

Variabilités +++++ des C. plasmatiques

Concentrations < objectifs

	Céfépime	Céfotaxime	Ceftazidime	Méropénem
J1	36 %	45 %	59 %	43 %
Posologies adaptées en fonction concentrations plasmatiques de J1 et J4				
J4	27 %	45 %	7,7 %	14 %

Satori D Poster divers 08 JNI 2017

The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France

A. Charmillon [1,2], E. Novy [2,3], N. Agrinier [4,5], M. Leone [6], A. Kimmoun [3,7], B. Levy [3,7], B. Demoré [8,9], J. Dellamonica [10,11], C. Pulcini [1,5,12,*]

Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 625–631

Réalité des dosages en France

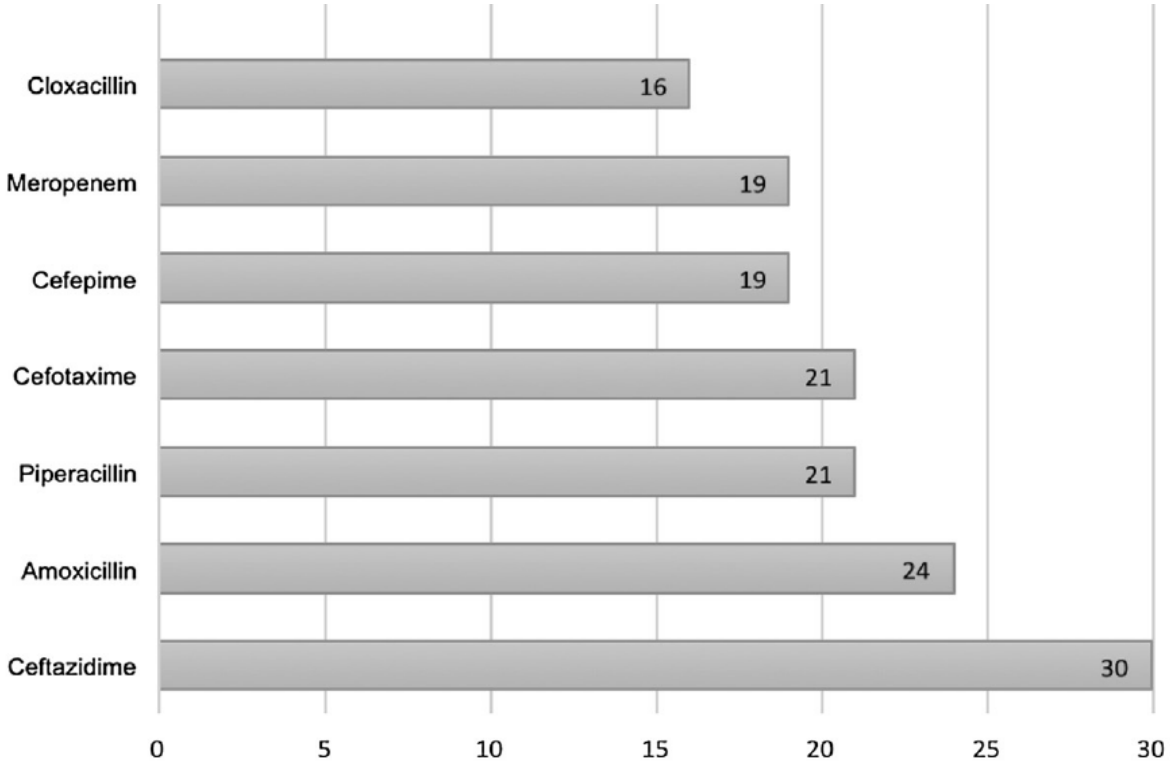


FIG. 1. Availability of therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics (in %, $n = 490$).

A partir des données de la littérature
et en tenant compte :

- des breakpoints de l'EUCAST
- du fait que C. plasmatique > voire >> C. tissulaires
- de la liaison proteique
- de la toxicité (neuro +++)

	C. plasmatique cible	
Cefépime	22 mg/l en discontinu 32 mg/l sur pyo	Risque de toxicité neuro si > 20 mg/l en discontinu > 35 mg en continu
Ceftazidime	60 - 100 mg/l	Seuil de risque toxicité neuro ?
Cefazoline	40 - 60 mg/l	Forte liaison au protéines
Méropénem	10 - 30 mg/l	Seuil de risque toxicité neuro ? 50 % toxicité neuro si > 60 mg/l
Piperacilline	64 - 120 mg/l	Risque toxicité neuro si > 150 mg/l
Amoxicilline	20 - 40 mg/l	Forte liaison au protéines

Recommendation/Recommandations

MMI 2016 ; 46 : 242

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God◊

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier

P. Longuet [a], A.L. Lecapitaine [b], B. Cassard [c], R. Batista [d], R. Gauzit [e,*], P. Lesprit [f], R. Haddad [g], D. Vanjak [h], S. Diamantis [i], Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF)

- Incompatibilité, interactions ➔ ligne « dédiée »
- Stabilité : 5 déterminants
  - milieu de dilution
  - concentration de l'ATB dans le milieu
  - température
  - composants seringues, tubulures
  - temps

Colistine

- Bactéricidie initiale très rapide avec diminution des UFC/ml après 5 min d'exposition

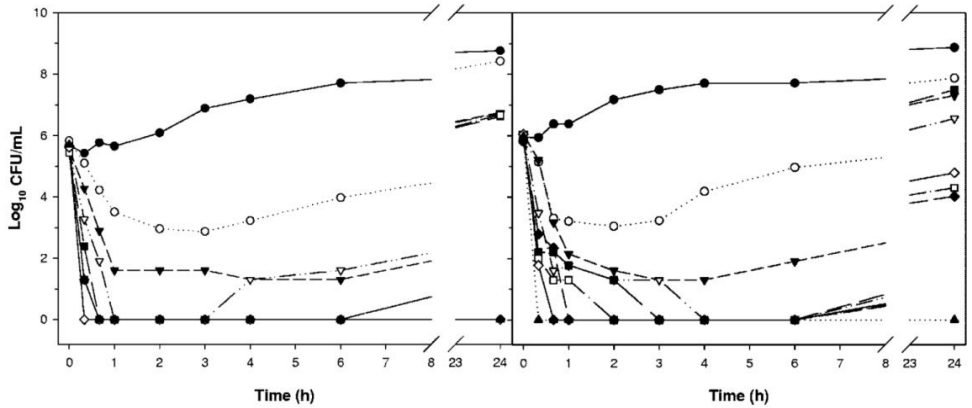


FIG. 2. Killing curves for ATCC 19606 (left panel) and isolate 6 (right panel) by colistin. Symbols: ●, control; ○, 0.5× MIC; ▼, 1× MIC; ▽, 2× MIC; ■, 4× MIC; □, 8× MIC; ◆, 16× MIC; ◇, 32× MIC; ▲, 64× MIC.

- Puis, une repousse survient…

Li AAC 2006

Les bactéries survivantes ont une CMI ↗
… cette ↗ de CMI est stable dans le temps

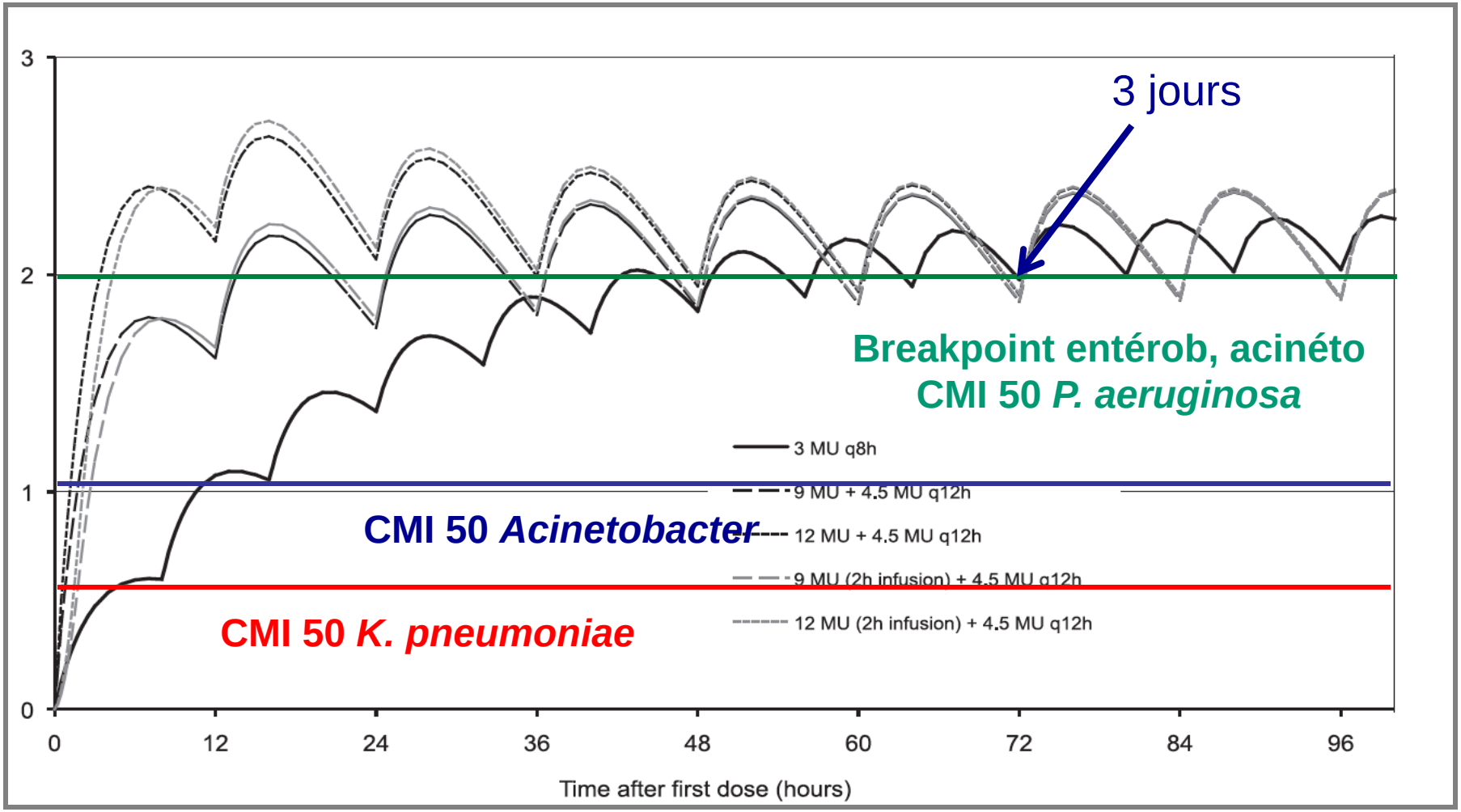
Poudyal JAC 2008

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria▽†

D. Plachouras,[1]* M. Karvanen,[2] L. E. Friberg,[3] E. Papadomichelakis,[4] A. Antoniadou,[1] I. Tsangaris,[4] I. Karaiskos,[1] G. Poulakou,[1] F. Kontopidou,[1] A. Armaganidis,[4] O. Cars,[2] and H. Giamarellou[1]

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Août 2009

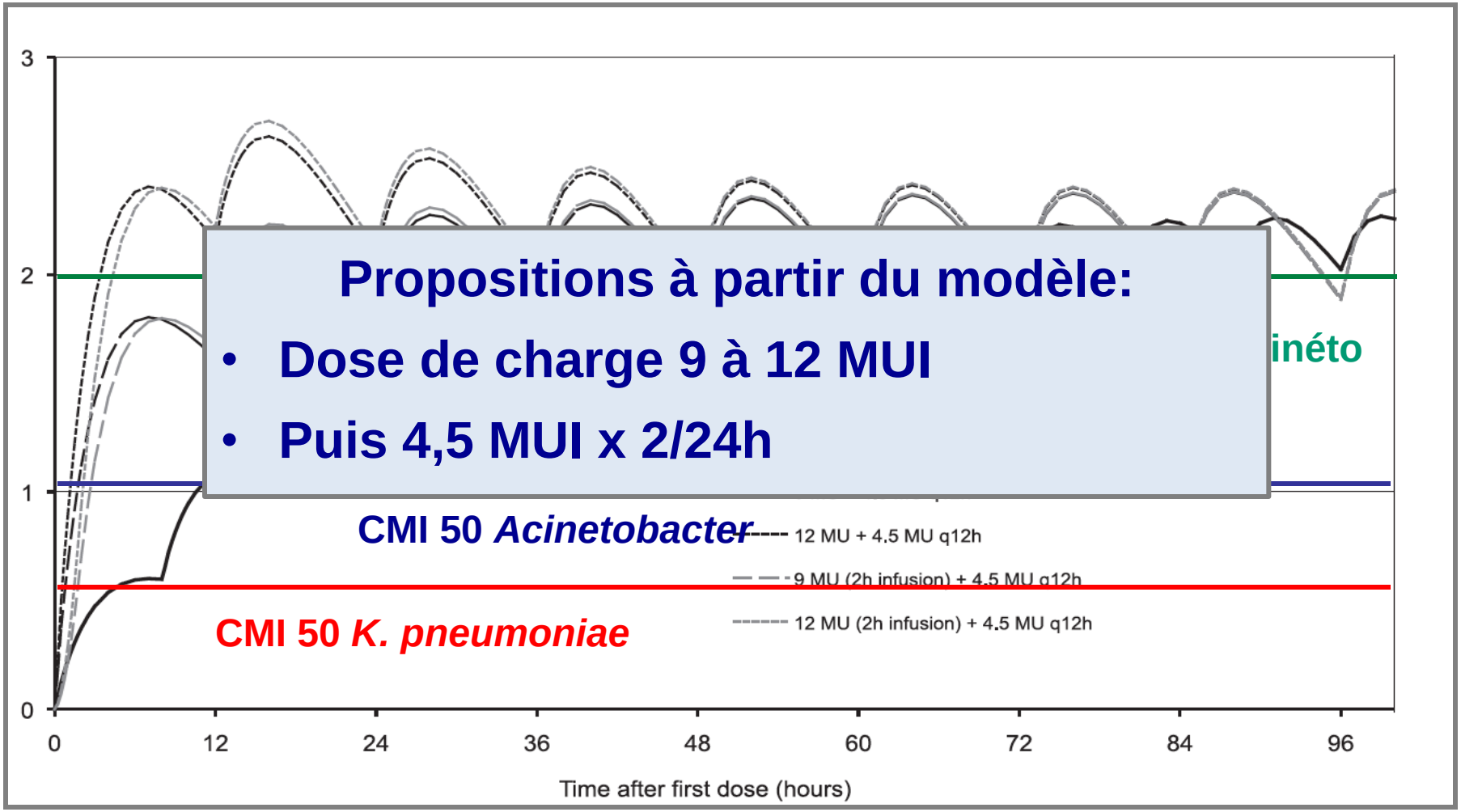


Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria▽†

D. Plachouras,[1]* M. Karvanen,[2] L. E. Friberg,[3] E. Papadomichelakis,[4] A. Antoniadou,[1] I. Tsangaris,[4] I. Karaiskos,[1] G. Poulakou,[1] F. Kontopidou,[1] A. Armaganidis,[4] O. Cars,[2] and H. Giamarellou[1]

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Août 2009



Propositions à partir du modèle:

- **Dose de charge 9 à 12 MUI**
- **Puis 4,5 MUI x 2/24h**

New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

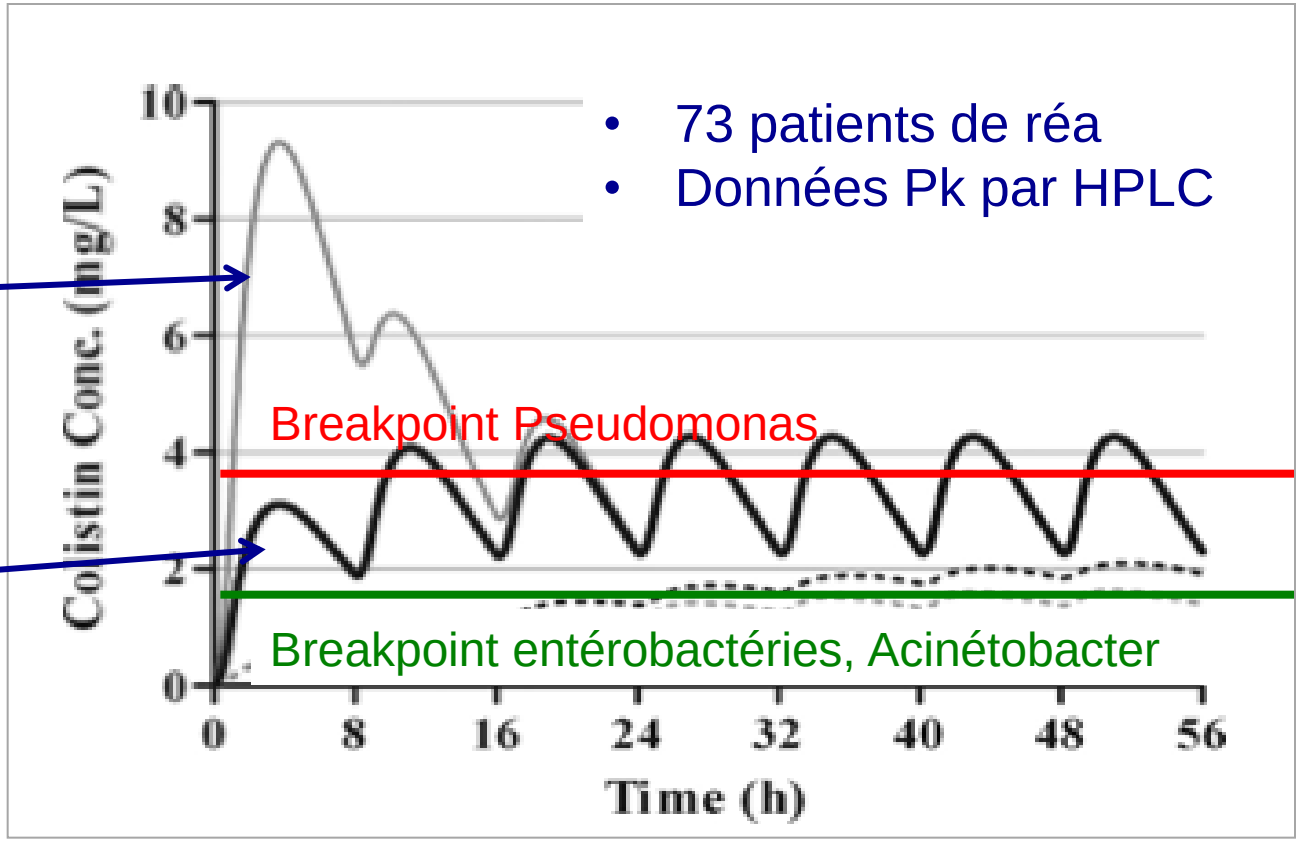
N. Grégoire,[a,b] O. Mimoz,[a,b,c] B. Mégarbane,[d] E. Comets,[e,f,g] D. Chatelier,[c] S. Lasocki,[h] R. Gauzit,[i] D. Balayn,[c] P. Gobin,[a,c] S. Marchand,[a,b,c] W. Couet[a,b,c]

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Dec 2014

Dose de charge
9 MUI

Pas de dose
de charge



- 73 patients de réa
- Données Pk par HPLC

Confirmation clinique du modèle

Dalfino L CID 2012 - Vicari G CID 2013

The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study

Etude israélienne, 2 cohortes prospectives

2006/2009 : 3 à 6 M/j sans dose de charge (n=267)

2006/2009 : 3 à 6 M/j sans dose de charge (n=118)
9 M dose de charge, puis 4,5 M/12 h (n= 144)

	Forte posologie	Faible posologie	p
Mortalité à J28	34,7%	42,9%	0,1
Mortalité à J7	22,2%	20,8%	0,7
Mortalité à J14	29,2%	30,9%	0,7
Toxicité rénale	25%	20,8%	0;003
Convulsions	4,9%	1%	0,012

1ère étude clinique remettant en question les posologies élevées

Benattar YD CID 2016; 63 : 1605