

Optimisation des traitements pharmacologiques chez les enfants atteints de sepsis

Par
Céline Thibault, MD

Département de pharmacologie et physiologie
Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* en
pharmacologie, option pharmacologie clinique

Octobre 2021

© Céline Thibault, 2021

Identification des membres du jury

Université de Montréal
Département de pharmacologie et physiologie
Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

Optimisation des traitements pharmacologiques chez les enfants atteints de sepsis

Présentée par
Céline Thibault

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Vincent Pichette
Président-rapporteur

Julie Autmizguine
Directeur de recherche

Daniel Thirion
Membre du jury

Jean-Michel Leduc
Représentant du doyen

Facundo Garcia-Bournissen
Examineur externe

Résumé (FR)

Le sepsis sévère est l'une des causes de mortalité les plus fréquentes à travers le monde. L'étiologie la plus fréquente étant des infections causées par des bactéries, le traitement repose sur l'administration rapide d'un traitement antibiotique adapté. Toutefois, la diminution de la sensibilité des bactéries observée au cours des dernières années nous pousse à repenser notre utilisation des antibiotiques. Parmi les options envisageables, on retrouve l'utilisation de nouveaux antibiotiques et l'optimisation des posologies d'antibiotiques couramment utilisés. Dans les deux cas, la modélisation pharmacocinétique est un outil indispensable pour caractériser la pharmacocinétique des agents antimicrobiens et ainsi guider les posologies. Les études pharmacocinétiques comportent toutefois de nombreux défis en pédiatrie. Afin de les contourner, nous avons utilisé des méthodes à risques minimaux pour étudier deux molécules chez les enfants : le linézolide, un nouvel antibiotique de la classe des oxazolidinones, qui a été administré chez des nouveau-nés prématurés, et la pipéracilline-tazobactam, une β -lactamine fréquemment utilisée en pédiatrie, qui a été administrée en utilisant une nouvelle posologie sous forme d'infusions prolongées.

Premièrement, nous avons effectué une étude pharmacocinétique rétrospective du linézolide aux soins intensifs néonataux du CHU Sainte-Justine. Le linézolide est un antibiotique qui peut être utilisé pour traiter les infections causées par le staphylocoque à coagulase négative chez les nouveau-nés prématurés. Il s'agit d'une pratique relativement nouvelle et un programme de surveillance des concentrations plasmatiques avait été instauré il y a quelques années pour encadrer l'utilisation du linézolide dans cette population. Nous avons utilisé les données de ce programme et construit un modèle pharmacocinétique de population en utilisant des méthodes de modélisation non-linéaire à effets mixtes. Nous avons ainsi pu démontrer que les posologies utilisées chez les 26 nouveau-nés inclus dans notre étude atteignaient la cible préalablement déterminée (aire sous la courbe/concentration minimale inhibitrice [ASC/CMI₀₋₂₄] > 80), et qu'elles étaient

donc probablement efficaces. De plus, nous avons observé que le linézolide semblait sécuritaire dans cette population.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux infusions prolongées de pipéracilline-tazobactam en pédiatrie. Déjà bien décrite dans la population adulte, l'utilisation d'infusions prolongées permet d'optimiser l'efficacité des β -lactamines puisque cette dernière dépend du temps où les concentrations plasmatiques sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice ($ft > CMI$). Comme aucune posologie n'était établie en pédiatrie, nous avons d'abord effectué une étude de simulation où nous avons déterminé les posologies dites « optimales » en utilisant les paramètres pharmacocinétiques décrits en pédiatrie. Nous avons par la suite effectué une étude pharmacocinétique prospective où les posologies préalablement établies ont été administrées à 89 enfants de deux mois à six ans, duquel 79 ont eu des prélèvements sanguins pour déterminer les concentrations plasmatiques. Deux modèles pharmacocinétiques de population distincts (pipéracilline et tazobactam) ont été développés en utilisant la modélisation non-linéaire à effets mixtes. Des simulations ont par la suite été effectuées en utilisant le modèle final de la pipéracilline pour déterminer les posologies optimales selon l'âge. Pour des bactéries avec une CMI à 16 mg/L, nous avons observé que des infusions prolongées étaient nécessaires pour atteindre notre cible préalablement déterminée ($ft > CMI > 50\%$) chez les enfants de six mois à six ans (130 mg/kg/dose toutes les 8 heures administré sur 4 heures), alors que des durées d'infusion standard de trente minutes étaient suffisantes chez les nourrissons de deux à six mois (75 mg/kg/dose toutes les 4 heures administré sur 30 minutes). Notre étude supporte également la faisabilité et l'innocuité des infusions prolongées en pédiatrie.

Mots-Clés : Sepsis, pédiatrie, pharmacocinétique, antibiotique, pipéracilline-tazobactam, linézolide

Abstract (ENG)

Severe sepsis remains one of the most important causes of pediatric mortality around the world. Bacterial infections represent the most common cause, and effective treatment depends on the prompt administration of antibiotics. However, we observe a concerning decrease in susceptibility to antibiotics over the last decades, prompting us to reevaluate our antibiotics use. New antibiotics or novel ways of administering currently available antibiotics more efficiently are the two main alternatives when facing increased antibiotic resistance. In both cases, pharmacokinetic (PK) modeling represents an invaluable tool to guide dosing. However, PK studies in children are challenging. We used minimal risk methods to study two different antibiotics in children: Linezolid, a new oxazolidinone antibiotic that was administered to premature neonates, and piperacillin-tazobactam, a frequently used β -lactam that we administered in a novel way using extended infusions.

First, we conducted a single-center retrospective PK study of linezolid in premature neonates in the neonatal intensive care unit of the CHU Sainte-Justine. We built a population PK model using nonlinear mixed-effects modeling with plasmatic concentrations collected for therapeutic drug monitoring per standard of care. We were able to demonstrate that the dosing regimens used in the 26 neonates included in our study reached our established target (area under the curve over the minimal inhibitory concentration [AUC/MIC₀₋₂₄] > 80), and, therefore, were deemed efficient. Moreover, we collected adverse events and found that linezolid administration appeared safe in this population.

We then focused on piperacillin-tazobactam extended infusions in children. β -lactams efficacy depends on the fraction of time that concentrations are above the MIC ($ft > MIC$). Extended infusions are a simple way to achieve higher $ft > MIC$ and are well studied in adults. Based on published piperacillin-tazobactam PK parameters in children, we first conducted a simulation PK study to establish optimal extended infusions dosing in children. We then conducted a single-center prospective PK study where the established

dosing regimens were administered to 89 children from two months to six years old. Of those, 79 children contributed plasma PK samples. Two PK models (piperacillin and tazobactam) were developed using nonlinear mixed-effects modeling. Simulations were conducted using our final piperacillin model, allowing us to determine optimal dosing regimens according to age. For bacteria with MICs up to 16 mg/L, extended infusions (130 mg/kg/dose every 8 hours infused over 4 hours) were needed in children six months to six years old to reach our established target ($f_t > MIC > 50\%$), whereas standard 30 minutes infusion (75 mg/kg/dose every 4 hours infused over 30 minutes) were adequate in infants two months to six months old. Our study also supported the feasibility and safety of extended infusions in young children.

Keywords: Sepsis, pediatrics, pharmacokinetics, antibiotics, piperacillin-tazobactam, linezolid

Résumé vulgarisé

Les infections sévères sont l'une des causes de mortalité les plus fréquentes dans le monde. La majorité des infections sont causées par des bactéries, et sont donc traitées avec des antibiotiques. Au cours des dernières années, les infections causées par des bactéries sont devenues de plus en plus difficiles à traiter avec nos médicaments usuels, et les bactéries ne répondent plus aussi bien aux antibiotiques classiquement utilisés. Deux options s'offrent alors : le développement de nouveaux antibiotiques, lesquels peuvent être plus efficaces contre les bactéries résistantes, ou la modification des doses d'antibiotiques couramment utilisées. Lors des travaux qui suivent, nous avons expérimenté les deux options.

Nous avons d'abord étudié un nouvel antibiotique, le linézolide, qui était administré à des nouveau-nés nés prématurément, soit avant 37 semaines de gestation, qui avaient une infection sévère causée par un type de bactérie particulier appartenant à la famille des staphylocoques. Pour pouvoir caractériser le devenir du médicament dans le corps du nouveau-né une fois celui-ci administré, nous avons effectué des prises de sang et ainsi dosé la concentration de linézolide dans le sang. En utilisant des modèles mathématiques, nous avons pu confirmer que les doses de linézolide que nous utilisons dans cette population atteignaient des concentrations suffisantes pour éradiquer la bactérie identifiée. Le linézolide s'est donc avéré efficace pour traiter l'infection chez les nouveau-nés prématurés. De plus, il n'était pas associé à des effets secondaires.

Puis, nous avons utilisé un antibiotique couramment administré chez les enfants, la pipéracilline-tazobactam, mais nous l'avons donné sur une période de temps prolongée de deux à quatre heures au lieu de l'administrer sur la période habituelle de 30 minutes. En l'administrant sur une période plus longue, les concentrations du médicament restent plus stables, ce qui permet de mieux éliminer les bactéries. Comme pour le linézolide, nous avons effectué des prises de sang pour déterminer les concentrations sanguines de la pipéracilline et du tazobactam et nous avons ensuite construit des modèles

mathématiques pour décrire avec précision le devenir du médicament dans le corps suivant l'administration. En utilisant le modèle mathématique développé, nous avons effectué des simulations et testé plusieurs doses différentes pour identifier les doses qui seraient les plus efficaces pour éradiquer différentes bactéries. Nos résultats montrent que chez les enfants de plus de six mois, les infusions administrées sur quatre heures sont plus efficaces pour maintenir des concentrations suffisantes d'antibiotiques dans le sang et donc éliminer les bactéries. Chez les nourrissons de deux mois à six mois, l'administration de la pipéracilline-tazobactam sur une période de 30 minutes, comme fait de routine, était suffisante. Nous avons également pu démontrer que l'administration d'un antibiotique sur une période de temps prolongée est possible et sécuritaire chez les enfants.

1 Table des matières

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY	2
RÉSUMÉ (FR)	3
ABSTRACT (ENG)	5
RÉSUMÉ VULGARISÉ	7
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	14
REMERCIEMENTS	18
AVANT-PROPOS	20

2 INTRODUCTION **22**

2.1 SEPSIS	22
2.1.1 PHYSIOPATHOLOGIE	22
2.1.2 DÉFINITION	24
2.1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE DU SEPSIS EN PÉDIATRIE	27
2.2 TRAITEMENT DU SEPSIS	29
2.2.1 PRINCIPES DE TRAITEMENT GÉNÉRAUX DU SEPSIS	29
2.2.2 DIMINUTION DE LA SUSCEPTIBILITÉ DES ANTIBIOTIQUES EXISTANTS	30
2.2.3 PRINCIPES D'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES	34
2.3 PRINCIPES PHARMACOCINÉTIQUES	36
2.3.1 ABSORPTION	36
2.3.2 DISTRIBUTION	37
2.3.3 MÉTABOLISME	38
2.3.4 EXCRÉTION	40
2.4 ANALYSES PHARMACOCINÉTIQUES EN PÉDIATRIE	42
2.4.1 DIFFICULTÉS RENCONTRÉES	42
2.4.2 ANALYSES PHARMACOCINÉTIQUES DE POPULATION	43

3 LINÉZOLIDE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ **50**

3.1 SEPSIS NÉONATAL	50
3.2 HÉTÉRORÉSISTANCE À LA VANCOMYCINE	51
3.3 LINÉZOLIDE	53
3.3.1 PHARMACOCINÉTIQUE DU LINÉZOLIDE	55
3.3.2 UTILISATION DU LINÉZOLIDE AUX SOINS INTENSIFS NÉONATAUX DU CHU SAINTE-JUSTINE	56

4 MANUSCRIT N°1: POPULATION PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUS LINEZOLID IN PREMATURE INFANTS **57**

4.1 ABSTRACT	58
4.2 INTRODUCTION	59
4.3 METHODS	60
4.3.1 DESIGN AND STUDY POPULATION	60

4.3.2	DRUG DOSING, SAMPLE COLLECTION, AND ANALYTICAL METHOD	61
4.3.3	STRUCTURAL MODEL DEVELOPMENT	62
4.3.4	COVARIATE ANALYSIS	62
4.3.5	MODEL EVALUATION	63
4.3.6	EMPIRICAL BAYESIAN ESTIMATES AND DOSE-EXPOSURE RELATIONSHIP	64
4.3.7	PHARMACOKINETIC SIMULATION ANALYSIS	64
4.3.8	SAFETY ENDPOINTS	64
4.4	RESULTS	65
4.4.1	PATIENTS' CHARACTERISTICS	65
4.4.2	POPULATION PK MODEL DEVELOPMENT AND EVALUATION	66
4.4.3	BAYESIAN ESTIMATES OF PK PARAMETERS	67
4.4.4	DOSE-EXPOSURE RELATIONSHIP	71
4.4.5	SIMULATIONS	72
4.4.6	SAFETY	72
4.5	DISCUSSION	74
4.6	CONCLUSION	77
5	<u>DISCUSSION : LINÉZOLIDE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ</u>	78
5.1	MODÉLISATION	78
5.2	EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ	83
6	<u>LES INFUSIONS PROLONGÉES DE PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM EN PÉDIATRIE</u>	85
6.1	LA PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM	85
6.1.1	DESCRIPTION	85
6.1.2	UTILISATION ET INNOCUITÉ	86
6.1.3	PHARMACOCINÉTIQUE	86
6.2	LES INFUSIONS PROLONGÉES D'ANTIBIOTIQUES	87
6.2.1	PRINCIPES DE BASE	87
6.2.2	ÉVIDENCES CHEZ L'ADULTE	88
6.2.3	ÉVIDENCES CHEZ L'ENFANT	89
6.2.4	NOTRE ÉTUDE	90
7	<u>MANUSCRIT N°2: DOSE-EXPOSURE SIMULATION FOR PIPERACILLIN-TAZOBACTAM DOSING STRATEGIES IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN</u>	92
7.1	ABSTRACT	93
7.2	INTRODUCTION	94
7.3	METHODS	95
7.3.1	STUDY DESIGN	95
7.3.2	PHARMACOKINETIC SIMULATION ANALYSIS	95
7.4	RESULTS	97
7.5	DISCUSSION	101

8	<u>MANUSCRIT N°3: POPULATION PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF PIPERACILLIN-TAZOBACTAM EXTENDED INFUSIONS IN INFANTS AND CHILDREN</u>	106
8.1	ABSTRACT	107
8.2	INTRODUCTION	108
8.3	METHODS	109
8.3.1	DESIGN AND STUDY POPULATION	109
8.3.2	DRUG DOSING	110
8.3.3	SAMPLE COLLECTION, ANALYTICAL METHOD AND PK ANALYSIS	110
8.3.4	ASSESSMENT OF DOSE-EXPOSURE RELATIONSHIP	112
8.3.5	SAFETY	113
8.4	RESULTS	116
8.4.1	STUDY POPULATION	116
8.4.2	PK SPECIMENS	117
8.4.3	PIPERACILLIN POPULATION PK MODEL	118
8.4.4	TAZOBACTAM POPULATION PK MODEL	122
8.4.5	ASSESSMENT OF DOSE-EXPOSURE RELATIONSHIP	126
8.4.6	SAFETY	127
8.5	DISCUSSION	128
8.6	CONCLUSION	133
9	<u>DISCUSSION: INFUSIONS PROLONGÉES DE PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM</u>	134
9.1	RETOUR SUR NOS RÉSULTATS	134
9.2	CHOIX DES DOSES	135
9.3	ANALYSE PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION	135
9.4	EFFET DU FUROSÉMIDE	137
9.5	INNOCUITÉ ET FAISABILITÉ	138
10	<u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	140
11	<u>RÉFÉRENCES</u>	143

Liste des tableaux

Tableau 2-1. Définitions acceptées en pédiatrie	25
Tableau 2-2. Définitions du consensus adulte Sepsis-3	26
Tableau 2-3. Score de SOFA	26
Tableau 2-4. Critères d'insuffisance rénale aiguë en pédiatrie	42
Table 4-1. Linezolid dosing regimens	61
Table 4-2. Clinical characteristics	66
Table 4-3. Significant steps in linezolid population pharmacokinetic model building process	67
Table 4-4. Parameter estimates and bootstrap	70
Table 4-5. Empirical Bayesian estimates	70
Tableau 6-1. Paramètres pharmacocinétiques de la piperacilline-tazobactam en fonction de l'âge	87
Tableau 6-2. Enrôlement planifié	90
Table 7-1. Published piperacillin pharmacokinetic parameters in infants and children aged 2 months to 6 years¹	96
Table 7-2. Simulated piperacillin-tazobactam dosing regimens	96
Table 7-3. Baseline characteristics of simulated cohorts*	97
Table 7-4. Recommended dosing regimens	98
Table 8-1. Simulated dosing regimens	113
Table 8-2. Clinical adverse and severe adverse events	114
Table 8-3. Laboratory adverse and severe adverse events	115
Table 8-4. Clinical characteristics	117
Table 8-5. Final piperacillin model and bootstrap	119
Table 8-6. Piperacillin model progression	120
Table 8-7. Final tazobactam model and bootstrap	123
Table 8-8. Tazobactam model progression	124

Liste des figures

Figure 2-1. Réponses inflammatoire et anti-inflammatoire associées au sepsis	24
Figure 2-2. Schématisation de l'émergence de résistance à la suite de l'administration d'antibiotique non-efficace contre une souche résistante	31
Figure 2-3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques	33
Figure 2-4. Principes d'efficacité des antibiotiques	36
Figure 2-5. Schématisation d'un modèle à trois compartiments	45
Figure 3-1. Mécanisme d'action du linézolide	55
Figure 4-1. Final linezolid diagnostic plots	68
Figure 4-2. Visual Predictive Check for the final linezolid model	69
Figure 4-3. Individual Bayesian linezolid clearance estimates from the final model vs. postnatal age	69
Figure 4-4. Correlation between the area under the curve and the minimal concentration	71
Figure 4-5. Target attainment rates by minimum inhibitory concentrations	72
Figure 4-6. Platelet count throughout linezolid treatment	73
Figure 5-1. Modèle final du linézolide: Application du modèle à une population adulte (A) et impact des covariables au sein du modèle (B)¹	78
Figure 5-2. Effets de l'allométrie du poids sur la CL en fonction de l'âge	80
Figure 6-1. Mécanisme d'action du piperacilline-tazobactam	85
Figure 6-2. Effet de différentes durées d'infusion sur les concentrations plasmatiques en fonction du temps	88
Figure 7-1. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations \geq 50% of the dosing interval in infants > 2-6 months	98
Figure 7-2. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations \geq 50% of the dosing interval in infants > 6 months-6 years	99
Figure 7-3. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations = 100% of the dosing interval in infants > 2-6 months	99
Figure 7-4. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations = 100% of the dosing interval in infants > 6 months-6 years	100
Figure 8-1. Piperacillin (A) and tazobactam (B) concentrations vs. time	118
Figure 8-2. Goodness-of-fit plots for final piperacillin model	121
Figure 8-3. Prediction-corrected visual predictive check for final piperacillin model	122
Figure 8-4. Goodness-of-fit plots for final tazobactam model	125
Figure 8-5. Prediction-corrected visual predictive check for final tazobactam model	126
Figure 8-6. Target attainment rates by MIC for free piperacillin concentrations at 50% of the dosing interval in 1,000 simulated children	127

Liste des sigles et abréviations

AA	Acide aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADH	Alcool déshydrogénase
AE*	<i>Adverse event</i>
ALT	Alanine aminotransférase/ <i>Alanine aminotransferase</i>
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ASC/AUC	Aire sous la courbe/ <i>Area under the curve</i>
AST	Aspartate aminotransférase/ <i>Aspartate aminotransferase</i>
BQL*	<i>Below quantification limit</i>
BSI*	<i>Bloodstream infection</i>
BSV*	<i>Between subject variability</i>
BUN*	<i>Blood urea nitrogen</i>
CDC*	<i>Center for Disease Control</i>
C _{DV}	Concentration observée
C _{ipred}	Concentration individuelle prédite par le modèle
CL	Clairance/ <i>Clearance</i>
CL _i	Clairance individuelle
CL _{pop}	Clairance de la population
CLSI*	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
C _{max}	Concentration plasmatique maximale
C _{min}	Concentration plasmatique minimale/ <i>Minimum plasma concentration</i>
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CoNS*	<i>Coagulase negative staphylococci</i>
COVCL	Covariable de la clairance
Dopa	Dopamine
DS	Déviation standard
ECMO*	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
EDTA*	<i>Ethylenediamine-tetra-acetic acid</i>
EPA	Effet post-antibiotique
Epi	Epinéphrine
ESBL*	<i>Extended spectrum β-lactamase</i>
EUCAST*	<i>European Committee on Antimicrobials Susceptibility Testing</i>
F	Biodisponibilité
FMO	Flavine mono-oxidase
FOCEI*	<i>First-order conditional estimation with interaction</i>
GA*	<i>Gestational age</i>
GAMLSS*	<i>Generalized additive models for location scale and shape</i>
GCS*	<i>Glasgow Coma Scale</i>

GRD*	<i>Glycopeptide Resistance Detection</i>
HPLC*	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IRA	Insuffisance rénale aigue
ICU*	<i>Intensive Care Unit</i>
IV	Intraveineux/ <i>Intravenous</i>
IIV*	<i>Interindividual variability</i>
Ka	Constante d'absorption
KDIGO*	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
Km	Constante d'affinité
LLOQ*	<i>Lower limit of quantification</i>
LOCF*	<i>Last observation carried forward</i>
Lym	Lymphocytes
MAO	Monoamine oxydase
MedWT*	<i>Median weight</i>
MIC*	<i>Minimal inhibitory concentration</i>
MIC ₅₀ /MIC ₉₀ *	<i>Minimal inhibitory concentration required to inhibit 50% or 90% of bacteria, respectively</i>
NEpi	Norépinéphrine
NF-κB	Facteur nucléaire kappa B
NICU*	<i>Neonatal intensive care unit</i>
NONMEM*	<i>Nonlinear mixed effects modeling</i>
OAT*	<i>Organic anion transporters</i>
OFV*	<i>Objective function value</i>
PAMP*	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PA-SME*	<i>Post-antibiotic subminimum inhibitory concentration effect</i>
PELOD*	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PICU*	<i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
PIM*	<i>Pediatric Index of Mortality</i>
PMA*	<i>Postmenstrual age</i>
PNA*	<i>Postnatal age</i>
PD	Pharmacodynamique/ <i>Pharmacodynamic</i>
PK	Pharmacocinétique/ <i>Pharmacokinetic</i>
PLP	Protéine liant la pénicilline
PTA*	<i>Probability of target attainment</i>
Q*	<i>Intercompartmental clearance</i>
RC	Rythme cardiaque
RÉC	Récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires
RPM*	<i>Revolutions per minute</i>
RR	Rythme respiratoire
RSE*	<i>Relative standard error/Residual standard error</i>
SARM	Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline
SCR*	<i>Serum creatinine</i>
SNC	Système nerveux central
SOFA*	<i>Sequential Organ Failure Assessment (score)</i>

SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
TAM	Tension artérielle moyenne
TDM*	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TFI*	<i>Total fluid intake</i>
TM ₅₀	Âge où la clairance atteint 50% des valeurs adultes
TVCL	Valeur typique de la clairance en fonction de certaines covariables
TZP	Pipéracilline-tazobactam/ <i>Piperacillin-tazobactam</i>
V	Volume de distribution/ <i>Volume of distribution</i>
V _c *	<i>Volume of distribution of the central compartment</i>
VLBW*	<i>Very low birth weight</i>
V _p *	<i>Volume of distribution of the peripheral compartment</i>
VPC*	<i>Visual Predictive Check</i>
WHO*	<i>World Health Organization</i>
WT*	<i>Weight</i>

*En anglais dans le texte

*À mes parents,
Pour absolument tout*

Remerciements

À ma directrice de recherche,

Je tiens avant tout à remercier ma directrice de recherche Dr. Julie Autmizguine, pour avoir cru en moi et m'avoir tant appris depuis le tout début de mon parcours aux cycles supérieurs. Merci de m'avoir guidé à travers toutes ces étapes et d'être un si bon mentor et un si bon modèle.

À mes collaborateurs,

Merci à Dr. Catherine Litalien qui m'a énormément inspirée lors de mon parcours, et qui m'a offert la possibilité d'entreprendre une formation en pharmacologie clinique. Merci également à Nastya Kassir et Jean Lavigne, pour votre patience, votre rigueur et votre enthousiasme.

À l'Université de Montréal,

Merci à la Faculté de Médecine et au Département de Pharmacologie et Physiologie d'avoir cru en moi et en mes projets, particulièrement à Dr. René Cardinal pour votre confiance tout au long du processus.

À mes collègues du CHU Sainte-Justine,

Merci également à tous mes collègues des soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine, sans qui ce projet n'aurait pas été possible. Merci particulièrement à Dr. Philippe Jovet et Dr. Baruch Toledano qui m'ont soutenue en tant que Chefs de service. Merci également à mes collègues jeunes chercheurs, Dr. Nadia Roumeliotis, Dr. Laurence Ducharme-Crevier, Dr. Michaël Sauthier et Dr. Geneviève DuPont-Thibodeau pour votre aide, votre écoute et votre support moral.

To my colleagues and mentors from Children's Hospital of Philadelphia,

I want to thank Dr. Athena Zuppa for believing in me from the very first moment we met. Thank you for your patience, for your guidance, and for your support. None of this would have been possible without you. I also thank Dr. Andrew Costarino and Dr. Venkat Shankar, for supporting me, and accepting I tag along as a CICU Fellow for a little longer than expected. Finally, I want to thank Dr. Maryam Naim for including me, believing in me, and being such a great role model.

Merci à ma famille et à mes amis,

Merci à mes parents pour m'avoir transmis ce goût d'apprendre toujours plus, mais merci surtout pour votre support inconditionnel. Jordan, thank you for believing in me, for supporting me, for making me laugh when needed, and for accepting my career choice. À mon frère Martin et ma cousine Julie, merci d'être toujours à mes côtés. À mes amis, merci pour votre support moral et votre compréhension à travers les années.

Avant-propos

Cette thèse est issue de travaux de recherche subventionnés en partie par une bourse (*New Investigator Grant*) du SickKids Foundation et de l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC). De plus, j'ai bénéficié de la bourse André de Léon de l'Université de Montréal pour compléter cette thèse, et mon directeur de recherche a bénéficié d'un salaire des Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRQS). Les travaux de recherche ont été effectués au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, au sein du laboratoire de Dr. Julie Autmizguine (directeur). Nous avons également collaboré étroitement avec Nastya Kassir et Jean Lavigne, tous deux pharmacométriciens œuvrant à la compagnie Certara.

Cette thèse se divise en quatre grandes sections. D'abord, une introduction générale portant sur le sepsis et son traitement en pédiatrie, suivi d'un survol des principes pharmacocinétiques importants dans un contexte de soins intensifs pédiatriques, puis d'une introduction à la modélisation pharmacocinétique. La deuxième section porte sur le linézolide, qui est un antibiotique fréquemment utilisé pour traiter les infections à staphylocoque à coagulase négative chez les nouveau-nés prématurés. Cette section inclut une étude rétrospective pharmacocinétique. La troisième section porte sur la pipéracilline-tazobactam administrée en infusions prolongées chez les jeunes enfants, et inclut deux études : une étude de simulation pharmacocinétique et une étude prospective pharmacocinétique. Finalement, la quatrième section est une discussion sur le rôle de la modélisation pharmacocinétique et les défis des études pharmacocinétiques en pédiatrie.

2 Introduction

2.1 Sepsis

2.1.1 Physiopathologie

Le terme sepsis est utilisé de façon générale pour désigner une réaction sévère causée par un agent infectieux, que celui-ci soit d'origine virale, bactérienne ou fongique. Il s'agit d'une réaction complexe et non-contrôlée de l'organisme, qui associe à la fois des phénomènes pro- et anti-inflammatoires. La réaction débute par la reconnaissance de motifs moléculaires associés aux pathogènes (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, *PAMPs* en anglais) par les récepteurs (récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires) situés sur les parois ou dans le cytosol des cellules immunitaires innées (granulocytes et phagocytes) (1, 2). Suite à l'activation des récepteurs, la production de cytokines au sein du noyau cellulaire est activée via de nombreuses voies de signalisation, dont la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) (2, 3). Ces cytokines inflammatoires exercent leurs effets en se liant à des récepteurs à activité enzymatique et vont induire de nombreux effets dont la différenciation et l'activation de cellules immunitaires, la production de cytokines, l'activation des cascades de coagulation et l'induction de la fièvre. En plus de produire des cytokines, les cellules immunitaires innées vont également favoriser l'activation et l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium ainsi que l'activation des cascades de la coagulation, en plus de présenter l'antigène aux cellules immunes adaptatives (lymphocytes), qui modulent la réponse en plus de produire des anticorps.

Le rôle de cette réponse inflammatoire est de défendre l'organisme. Ainsi, elle engendre de nombreux phénomènes bénéfiques au niveau local, notamment l'atteinte de la barrière endothéliale et la vasodilatation qui permettent le recrutement rapide d'un grand nombre de cellules immunitaires et promeuvent ainsi la phagocytose et le contrôle de l'infection. Par contre, lorsque cette réponse devient systémique et importante, elle peut devenir inappropriée. Une réponse inappropriée est notamment caractérisée par une vasoplégie et une fuite capillaire importante, une dépression myocardique médiée

par les cytokines, une fièvre importante, une coagulopathie et, ultimement, une défaillance multiviscérale secondaire à une perfusion inadéquate des organes (2, 3).

Simultanément, des mécanismes anti-inflammatoires viennent contrebalancer la réponse inflammatoire, incluant notamment la production de cytokines anti-inflammatoires qui contribuent à la réparation des tissus lésés. Bien qu'une réaction inflammatoire trop importante ait longtemps été considérée comme le facteur de risque principal de mortalité associé au sepsis, il est maintenant bien démontré qu'une réponse anti-inflammatoire trop importante peut aussi être fatale (1, 4-6). Ainsi, une augmentation significative des cytokines totales peut coexister avec une diminution relative du nombre de cytokines pro-inflammatoires. Cette situation rend susceptible aux surinfections (5).

Figure 2-1. Réponses inflammatoire et anti-inflammatoire associées au sepsis

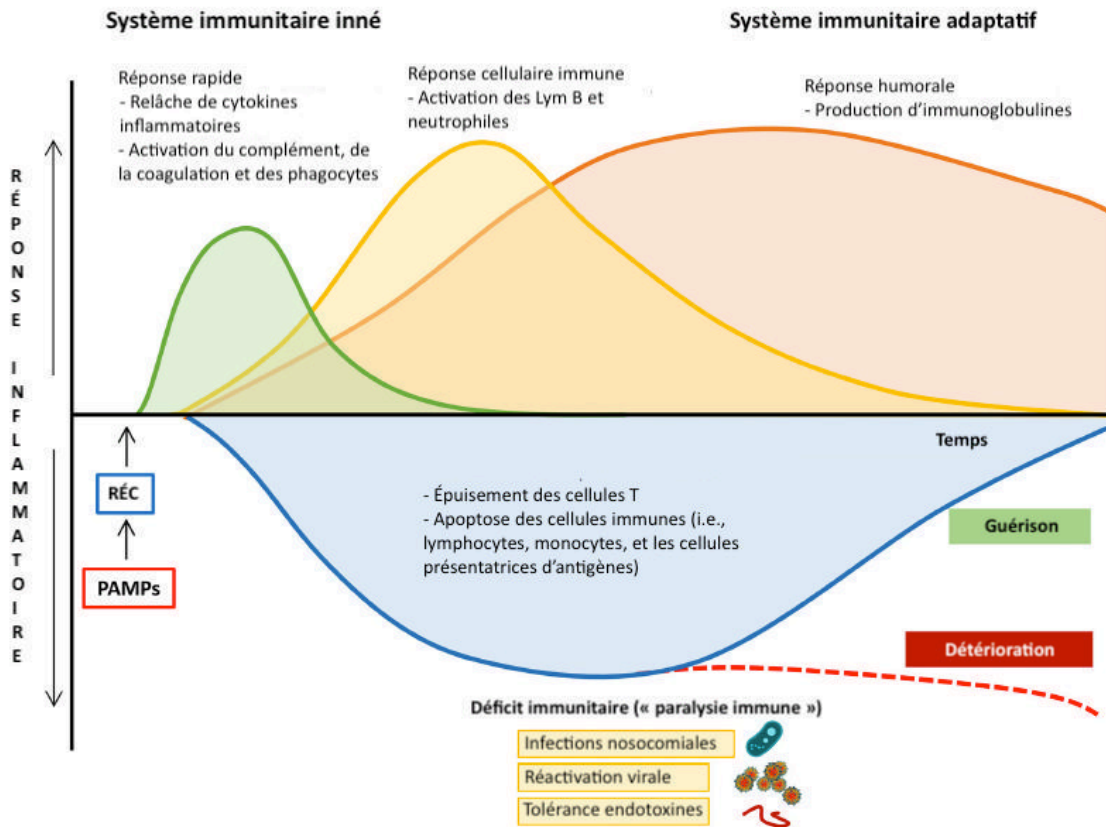


Figure adaptée de Jarczak et al. (7) avec permission.

Lym : lymphocytes, PAMPs: pathogen-associated molecular patterns, Réc: récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires.

2.1.2 Définition

La plus récente définition du sepsis chez l'enfant remonte à 2005 (8), et est centrée autour de la réponse inflammatoire. Cette définition distingue le SRIS, l'infection, le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique (Tableau 2-1). Ces définitions, conçues à des fins de recherche, ont été fortement critiquées depuis leur apparition pour leur faible valeur prédictive positive (9, 10). En effet, les critères de SRIS sont vagues et il est fréquent de voir des enfants malades en présenter tous les critères en l'absence d'infection active (11). De plus, les termes sepsis, sepsis sévère et choc septique se rejoignent et sont souvent confondus en clinique.

Tableau 2-1. Définitions acceptées en pédiatrie

SRIS
La présence d'au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Température centrale > 38,5 °C ou < 35 °C - Tachycardie (RC >2 DS pour l'âge OU élévation persistante non expliquée du RC persistante sur une période de 0.5-4 heures) OU chez l'enfant âgé de < 1 an : bradycardie (RC < 10^{ième} percentile pour l'âge OU diminution du RC inexpliquée persistante sur une période de 0,5 heures) - RR moyen > 2 DS pour l'âge - Globules blancs élevés ou diminués pour l'âge OU > 10% neutrophiles immatures
Infection
Une infection prouvée ou suspectée OU un syndrome clinique associé avec une forte probabilité d'infection
Sepsis
SRIS en présence d'une infection prouvée ou suspectée
Sepsis sévère
Sepsis associé à un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Défaillance cardiovasculaire - Syndrome de détresse respiratoire aiguë - Deux autres atteintes d'organes cibles
Choc septique
Sepsis associé avec défaillance cardiovasculaire

Table adaptée de Goldstein et al. (8)

DS : déviation standard, RC : rythme cardiaque, RR : rythme respiratoire, SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

Dans la population adulte, de nouvelles définitions ont récemment été proposées (Sepsis-3) pour tenter de remédier aux limitations des définitions antérieures (12). Ces nouvelles définitions s'éloignent du concept d'inflammation, qui était auparavant central. Ainsi, les termes SRIS et sepsis sévère sont exclus, pour ne conserver que les termes sepsis et choc septique (Tableaux 2-2 et 2-3). Ces nouvelles définitions semblent avoir une meilleure valeur prédictive dans un contexte de soins intensifs (13). Bien que certaines études aient tenté d'adapter et de valider les critères Sepsis-3 chez les enfants (14, 15), ces derniers ne sont pas officiellement adoptés par les sociétés savantes en pédiatrie.

Tableau 2-2. Définitions du consensus adulte Sepsis-3

Sepsis
Dysfonction organique sévère et portant atteinte à la vie qui est causée par une réponse mal régulée de l'hôte face à une infection
Dysfonction organique
Une augmentation de ≥ 2 points du score SOFA
Choc septique
Sepsis associé avec des perturbations hémodynamiques, cellulaires et métaboliques significatives qui entraînent un risque de mortalité élevé. S'identifie par la nécessité de vasopresseurs pour maintenir une TAM ≥ 65 mmHg et un lactate > 2 mmol/L en absence d'hypovolémie.

Table adaptée de Singer et al. (12)

SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment; TAM: tension artérielle moyenne

Tableau 2-3. Score de SOFA

Système	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 avec support respiratoire	< 100 avec support respiratoire
Coagulation Plaquettes, $\times 10^9/uL$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Foie Bilirubine (umol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Cardiovasculaire¹	TAM ≥ 70 mmHg	TAM < 70 mmHg	Dopa < 5 ou Dobu	Dopa 5.1-15 ou Epi ≤ 0.1 ou NEpi ≤ 0.1	Dopa > 15 ou Epi > 0.1 ou NEpi > 0.1
SNC GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal Créatinine (umol/L) Débit urinaire (mL/jr)	< 110	110-170	171-299	300-400 < 500	> 440 < 200

Table adaptée de Singer et al. (12)

¹Catécholamines en ug/kg/min

Dopa : Dopamine, Epi : Épinéphrine, GCS : Glasgow Coma Scale, NEpi : Norépinéphrine, SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment, SNC : système nerveux central, TAM : tension artérielle Moyenne

La définition du sepsis est complexe et reste ouverte aux débats à l'heure actuelle. Les besoins varient selon le milieu de soins, du pré-hospitalier aux soins intensifs, et les ressources disponibles. Le besoin d'obtenir de nouvelles définitions plus spécifiques et appropriées à la réalité de différents milieux est cependant bien reconnu des sociétés savantes, et plusieurs travaux sont en cours pour y arriver (9, 16). Dans le cadre de ce manuscrit, une définition large du sepsis sera conservée, en accord avec les recommandations pédiatriques. Ainsi, le sepsis sera défini comme toute réaction inflammatoire en présence d'une infection prouvée ou fortement suspectée.

2.1.3 Épidémiologie du sepsis en pédiatrie

Le sepsis représente l'une des causes de mortalité et de morbidité les plus fréquentes en pédiatrie à travers le monde. Chaque année, jusqu'à 1,2 millions d'enfants sont atteints de sepsis à travers le monde (17). Le coût financier et humain du sepsis est tel que l'Organisation Mondiale de la Santé a adopté en 2017 une résolution visant à améliorer la prévention, le diagnostic et la prise en charge du sepsis au niveau mondial (18). En Amérique du Nord, le sepsis représente environ 8% des admissions aux soins intensifs pédiatriques (19). La prévalence du sepsis pédiatrique a augmenté depuis les années 1990. Cette augmentation s'explique principalement par une augmentation importante des cas chez les nouveau-nés avec un très faible poids de naissance, population chez qui le taux de survie a également augmenté au cours des dernières décennies (20, 21). Dans les pays développés, le taux de mortalité associé au sepsis sévère approche 4-12% selon les études épidémiologiques utilisant des données des années 2000-2010 (20, 22-25). En revanche, des données plus récentes montrent un taux de mortalité qui s'approche davantage de 20-30% et atteint même 40% dans les pays avec des ressources limitées (19, 26, 27). Cette apparente augmentation de la mortalité pourrait s'expliquer par différents facteurs. Les définitions utilisées varient entre les études et l'inclusion de patients plus ou moins comparables pourrait expliquer cette différence de mortalité. Cependant, une augmentation réelle du taux de mortalité n'est pas exclue. Elle pourrait notamment s'expliquer par l'augmentation de la proportion des enfants admis aux soins

intensifs présentant une ou plusieurs comorbidités significatives. En effet, les enfants avec comorbidités représentent maintenant 60-80 % des cas de sepsis, et la présence de comorbidités est associée avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité (19, 28). Une autre explication potentielle est la diminution de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques usuels (voir section 2.2.2).

Selon une étude de prévalence internationale récente incluant des enfants admis aux soins intensifs pédiatriques (médiane [écart interquartile] de 3 ans [0.7, 11]) (19), le tractus respiratoire est le site d'infection le plus fréquent chez les enfants avec sepsis sévère (40%), suivi des bactériémies (19%), des infections génito-urinaires (8%) et abdominales (4%). Dans cette même étude, un germe était identifié chez 65 % des enfants. Les bactéries à Gram négatif (28 % des cas identifiés) et à Gram positif (27 % des cas identifiés) représentaient la majorité des cas, bien que les virus (21 %) et les fungi (13 %) étaient relativement fréquents. L'épidémiologie du sepsis varie selon les milieux mais aussi selon les particularités des patients. Ainsi, les bactéries à Gram négatif de même que les fungi sont plus fréquemment rencontrés chez les enfants ayant des comorbidités (28).

Chez les nouveau-nés admis aux soins intensifs néonataux, les bactéries sont le plus souvent isolées dans le sang et les bactériémies sont la source d'infection prédominante représentant environ 90% des sepsis dans cette population (29). Les méningites et les infections urinaires représentent les deux autres infections les plus fréquemment rencontrés chez les nouveau-nés. Chez les nourrissons de moins de trois jours de vie, les germes les plus fréquemment rencontrés sont *Escherichia coli* et le streptocoque du groupe B (environ 30-40% des cas chacun) (30), alors que les staphylocoques à coagulase négative (environ 40% des cas) sont les germes prédominant après trois jours de vie (31).

2.2 Traitement du sepsis

2.2.1 Principes de traitement généraux du sepsis

Le sepsis est une urgence médicale qui doit être traitée et pris en charge rapidement. La pierre angulaire du traitement demeure les antibiotiques, qui doivent être de large spectre pour couvrir les germes les plus probables, tout en étant ciblés selon l'épidémiologie du milieu. Idéalement, les antibiotiques doivent être administrés dans la première heure suivant le diagnostic de sepsis (32). Un délai de plus de trois heures est associé à une augmentation de la mortalité ainsi que de la morbidité en pédiatrie (19). Chez les adultes, l'administration des antibiotiques au-delà de la première heure augmente la mortalité. Selon une étude récente de Garnacho-Montero et al., chaque heure supplémentaire de délai est associée avec une augmentation de la mortalité de 9 % (35). Cette étude a aussi démontré que non seulement la rapidité d'administration d'agents antibiotiques est essentielle au traitement du sepsis, mais qu'il importe aussi de choisir une antibiothérapie adaptée. Ainsi, les patients ayant reçu une couverture antibiotique initiale mal adaptée, soit en termes de posologies ou de choix d'agent, avaient un risque de mortalité augmenté. En pédiatrie, les enfants avec des comorbidités importantes sont à risque de développer des infections causées par des germes inhabituels, qui peuvent ne pas être couverts par l'antibiothérapie empirique usuelle (28). Ainsi, la personnalisation des agents anti-infectieux, qui peuvent inclure des agents antifongiques et antiviraux en plus des antibiotiques selon les antécédents du patient, est primordiale.

Mis à part les agents anti-infectieux, le traitement du sepsis est essentiellement un traitement de support. L'équilibre volémique doit être rétabli grâce à une utilisation judicieuse de solutés de réhydratation intraveineuse, la fonction cardiovasculaire supportée par des catécholamines et des vasopresseurs, et la consommation d'oxygène diminuée autant que possible en traitant agressivement la fièvre et en apportant un support respiratoire au besoin. Les corticostéroïdes pourraient contribuer à une résolution plus rapide de l'état de choc (33, 34) et peuvent être considérés si l'état de

choc persiste malgré une réplétion liquidienne adéquate et un traitement vasopresseur adapté (32). Finalement, les thérapies extraordinaires de support extracorporel peuvent être utilisées en dernier recours (32). De nombreuses autres thérapies ciblant notamment des cytokines, des motifs moléculaires associés aux pathogènes et la cascade de la coagulation ont été tentés tant chez l'animal que chez l'humain, sans bénéfices concluants (3).

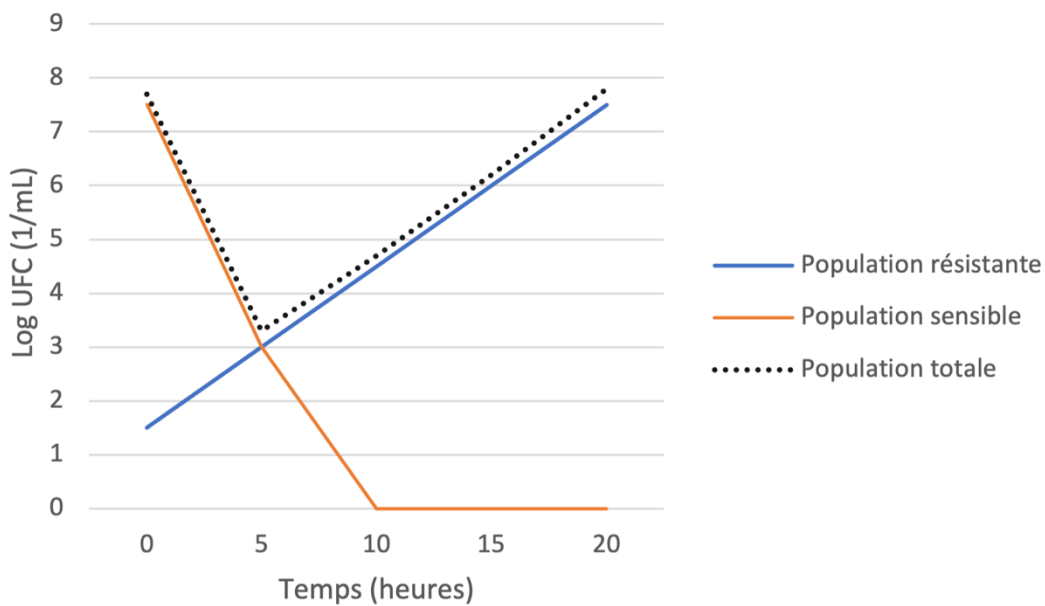
2.2.2 Diminution de la susceptibilité des antibiotiques existants

La résistance aux antibiotiques n'est pas un phénomène nouveau. Après la découverte de la pénicilline en 1928 et son utilisation à grande échelle lors de la Deuxième Guerre Mondiale, la résistance à la pénicilline est rapidement devenue problématique dans les années 1950 (35, 36). Les avancées économiques et scientifiques spectaculaires des décennies suivantes ont permis le développement et la distribution de nouveaux antibiotiques à plus large spectre tels que la tétracycline et les céphalosporines. Au milieu des années 1960, le succès de ses nouveaux traitements était tel que la communauté scientifique déclarait officiellement la fin des maladies infectieuses (36). Bien entendu, il s'agissait d'un vœu pieux et l'augmentation des résistances s'est poursuivie en parallèle avec l'utilisation croissante de nouveaux antibiotiques.

La résistance aux bactéries s'est intensifiée dans les dernières décennies et est maintenant reconnue comme l'une des menaces les plus importantes à la santé par les *Centers for Disease Control* (CDC) américains (37) et l'Organisation Mondiale de la Santé (18). Plusieurs facteurs peuvent expliquer la diminution de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Tel que mentionné précédemment, la seconde moitié du XX^e siècle a été marquée par le développement et l'utilisation rapide de nombreux nouveaux antibiotiques dans la pratique médicale mais aussi dans différents domaines tels que l'agriculture, l'élevage et la médecine vétérinaire (38). La surutilisation à grande échelle d'antimicrobiens a forcé l'apparition de germes de plus en plus résistants. L'utilisation justifiée mais inadéquate des antibiotiques a également contribué grandement au

problème de résistance. Selon une étude menée dans une unité de soins intensifs pédiatriques canadienne, jusqu'à 60 % de l'utilisation d'antibiotiques était *a posteriori* jugée inadéquate (39). En plus d'être cliniquement non justifiée, une utilisation d'antibiotiques peut s'avérer inadéquate si le spectre d'action n'est pas adéquat, si les posologies ne sont pas optimales, si la durée de traitement est inappropriée ou encore si une combinaison d'agents est utilisée sans être justifiée. Le choix de l'agent et des posologies est d'autant plus important que la sous-utilisation d'antibiotiques peut être aussi délétère que la surutilisation. En effet, des concentrations sous-thérapeutiques d'antibiotiques ont été associées à une augmentation de la résistance aux antibiotiques (40). Ainsi, une sous-population bactérienne exposée à des concentrations sous-thérapeutiques d'antibiotiques subit une mutagenèse accélérée, résultant en l'élimination de la souche sensible et la prolifération de la souche résistante qui devient alors la souche dominante (Figure 2-2) (40-42). L'exposition à des doses sous-optimales d'antibiotiques permet donc de sélectionner des germes particulièrement résistants.

Figure 2-2. Schématisation de l'émergence de résistance à la suite de l'administration d'antibiotique non-efficace contre une souche résistante



UFC : unité formant des colonies

La résistance aux antibiotiques peut s'effectuer via différents mécanismes (Figure 2-3) (38). La résistance peut être causée par une altération de la cible moléculaire de l'antibiotique, comme dans le cas de l'altération de la protéine liant la pénicilline (PLP) rencontrée avec le *Staphylocoque aureus* résistant à la méthicilline (SARM). La prolifération de pompes à efflux, entraînant la sortie de l'antibiotique hors de la cellule bactérienne, est un autre phénomène fréquemment rencontré, notamment avec les macrolides. Les β -lactamases sont des enzymes bactériennes métabolisant les antibiotiques de la classe des β -lactamines, les rendant par le fait même inactifs, et représentent un mécanisme de résistance important des bactéries à Gram négatif. La diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne est un autre mécanisme fréquemment rencontré.

Les mécanismes de résistance peuvent se développer suite à une mutation spontanée ou, plus fréquemment, suite à l'acquisition d'éléments mobiles génétiques. Cette dernière peut soit s'effectuer par transmission verticale, de génération en génération, ou par transmission horizontale, entre les bactéries de la même génération. Les éléments génétiques mobiles représentent des segments d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou des protéines impliquées dans le déplacement de l'ADN entre les cellules et incluent des plasmides, des transposons et des intégrons (43). La transmission horizontale représente le mécanisme d'acquisition de résistance le plus efficace et rapide. Elle peut s'effectuer via trois mécanismes : la transduction, la transformation et la conjugaison (43, 44). La transduction s'effectue via des bactériophages, qui transportent l'ADN entre les différentes bactéries. La transformation implique la pénétration d'ADN libre via la paroi cellulaire. La conjugaison s'effectue lorsque deux bactéries se lient via une structure appelée « pilus » et échangent ainsi du matériel génétique directement. L'échange de matériel génétique s'effectue plus communément entre bactéries de la même espèce mais n'y est pas limité et peut même transcender les ordres bactériens, ce qui favorise l'émergence et la multiplication de bactéries multi-résistantes (45).

Figure 2-3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

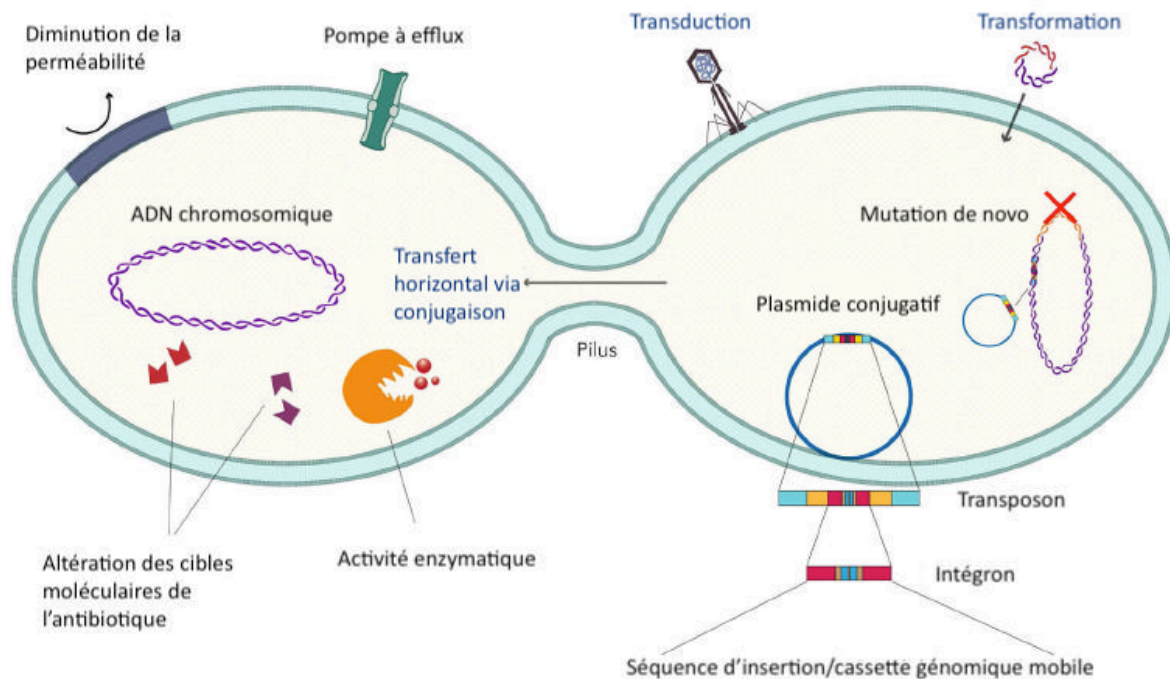


Figure adaptée de Medernach et al. (38) avec permission

Les principaux mécanismes de résistance incluent l'altération des cibles moléculaires, l'activité enzymatique (p.ex., β -lactamases), la diminution de la perméabilité membranaire et la prolifération des pompes à efflux. Les mécanismes d'acquisition incluent la mutation de novo, et la transmission horizontale et verticale. La transmission horizontale s'effectue soit par transduction via des vecteurs extérieurs, par transformation, ou par conjugaison.

Plusieurs solutions ont été proposées pour s'attaquer au problème majeur de la résistance aux antibiotiques. La solution la plus souvent proposée, et probablement la plus intuitive, est le développement de nouveaux antibiotiques (36, 46, 47). Cependant, il s'agit assurément de l'une des plus complexes, nécessitant un haut niveau d'expertise couplé à énormément de temps et de moyens financiers. Pire encore : il s'agit fort probablement d'une mesure temporaire si notre pratique entourant l'usage des antibiotiques ne change pas. Ainsi, pour être efficace, cette mesure doit absolument s'associer à une diminution de l'utilisation des antibiotiques dans les milieux de l'agriculture et de l'élevage, à un effort constant de la santé publique pour maintenir les mesures de prévention des infections ainsi qu'à un usage judicieux des antibiotiques chez

l'humain (36). Un usage judicieux inclut notamment l'utilisation de doses optimales d'antibiotiques, lesquelles pourraient limiter la transmission horizontale et la sélection de sous-populations bactériennes résistantes, selon des données *in vitro* (48-50).

La résistance aux antibiotiques se mesure par la concentration minimale inhibitrice (CMI). La CMI représente la concentration minimale d'un antibiotique permettant d'inhiber la croissance de la bactérie. La CMI est mesurée en laboratoire, en soumettant l'isolat dans un milieu de culture contrôlé à différentes concentrations d'antibiotiques (51). Il s'agit donc d'une mesure *in vitro*. Une bactérie est dite « sensible » ou « résistante » selon les seuils établis en fonction de l'épidémiologie du milieu et des données cliniques disponibles, ainsi que des concentrations d'antibiotiques que l'on peut atteindre de façon sécuritaire chez l'humain (52, 53).

2.2.3 Principes d'efficacité des antibiotiques

La cible pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) représente l'exposition d'un antibiotique nécessaire pour neutraliser (effet bactériostatique) ou éliminer (effet bactéricide) la bactérie (Figure 2-4). Peu importe la cible PK/PD, la fraction libre de l'antibiotique est la fraction efficace et donc la fraction d'intérêt dont on doit optimiser l'exposition.

L'efficacité des antibiotiques concentrations-dépendants est proportionnelle aux concentrations d'antibiotiques. Les paramètres PK/PD qui corréleront le mieux avec l'efficacité antibactérienne dans ce cas sont la concentration maximale (C_{max}) par rapport à la CMI (C_{max}/CMI) ou encore l'aire sous la courbe (ASC) par rapport à la CMI (ASC/CMI). Les aminosides en sont l'exemple classique, où des ratios $C_{max}/CMI \geq 10$ sont associés avec une meilleure réponse clinique (42, 54-56). Les fluoroquinolones sont également des antibiotiques concentrations-dépendants chez qui le ratio ASC_{0-24h}/CMI s'avère le paramètre PK/PD d'intérêt.

Contrairement aux antibiotiques concentrations-dépendants, l'efficacité des antibiotiques temps-dépendants est relativement stable une fois l'atteinte d'une concentration seuil. L'efficacité dépend donc plutôt de la fraction du temps où les concentrations sont supérieures à ce seuil, qui est habituellement soit la CMI elle-même, ou encore un multiple de la CMI ($f_{t > 4-6 \times \text{CMI}}$) (42, 57-59). Les antibiotiques de la famille des β -lactamines appartiennent à cette catégorie. L'utilisation d'intervalles de dosage rapprochés ou même d'infusions continues peuvent être utiles pour optimiser l'efficacité des antibiotiques temps-dépendants (60).

Le ratio ASC/CMI peut aussi être un marqueur de l'efficacité de certains antibiotiques temps-dépendant, comme le linézolide et la vancomycine. L'efficacité de ces antibiotiques est indépendante de la concentration une fois un certain seuil atteint (environ quatre à cinq fois la CMI). Par contre, ces antibiotiques ont un effet persistant important qui est proportionnellement prolongé selon le ratio ASC/CMI, d'où l'intérêt de maximiser ce paramètre (58, 61, 62). L'effet persistant post-antibiotique se définit comme la suppression persistante de la croissance bactérienne suivant l'administration d'antibiotiques. L'effet post-antibiotique peut s'expliquer par le mécanisme d'action de l'antibiotique et est souvent décrit avec les antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique, comme les aminosides, les macrolides et les oxazolidinones, ou encore ceux qui inhibent la synthèse d'acides nucléiques, comme dans le cas des fluoroquinolones. Cet effet peut être d'autant plus important si un effet subinhibiteur (*post-antibiotic subminimum inhibitory concentration effect; PA-SME*), soit la suppression de la croissance bactérienne à des concentrations inférieures à la CMI, est présent. En clinique, la présence d'effets persistants permet potentiellement d'utiliser des intervalles de dosage plus espacés par rapport aux médicaments temps-dépendants.

Figure 2-4. Principes d'efficacité des antibiotiques

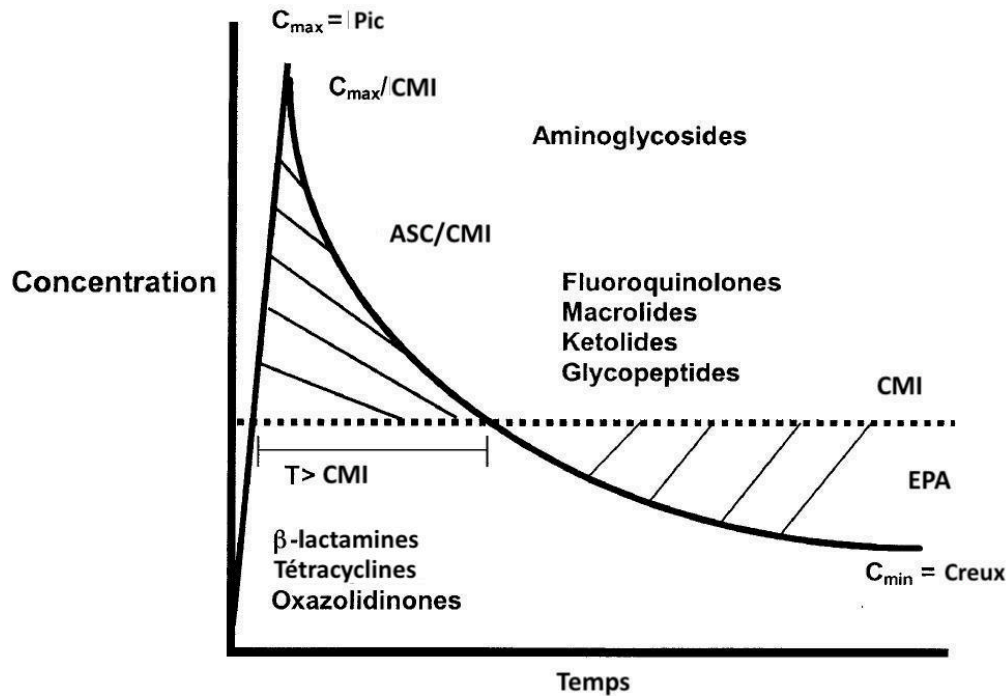


Figure adaptée de Rybak et al. (63) avec permission.

ASC : aire sous la courbe, CMI : concentration minimale inhibitrice, EPA : effet post-antibiotique

2.3 Principes pharmacocinétiques

La PK des médicaments diffère grandement entre l'adulte et le jeune enfant. Les voies d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion sont immatures à la naissance et connaissent une maturation plutôt rapide dans les premières années de vie. Il s'agit d'un processus non-linéaire, dont la cinétique varie d'un individu à l'autre et est propre à chaque composante. Le sepsis sévère est également associé avec de nombreuses modifications de la PK.

2.3.1 Absorption

L'absorption désigne le passage d'un médicament de son lieu d'administration au sang. Par définition, l'absorption est complète dans le cas d'une administration intraveineuse. L'absorption intestinale dépend notamment des caractéristiques physico-chimiques du médicament, du pH, de la vidange gastrique et de la perfusion intestinale. Chez le

nourrisson, l'absorption intestinale des médicaments peut être diminuée notamment par une diminution de la surface de contact intestinale (64) ou par une augmentation, physiologique ou iatrogène, du pH gastrique (65-68). Par contre elle peut aussi être augmentée, que ce soit par une immaturité de l'enzyme CYP3A4 intestinale qui limite l'effet de premier passage (69, 70), de la fonction biliaire (71) ou encore de transporteurs d'efflux comme le MDR1 (P-glycoprotéine 1) (72). Plusieurs facteurs modifient également l'absorption intestinale des médicaments pendant un sepsis sévère. Parmi ceux-ci, notons un débit splanchnique moindre (73, 74), une motilité gastro-intestinale ralentie, une alimentation continue par gavages et l'utilisation fréquente de médicaments éliminant l'acidité gastrique et intestinale (75, 76). Pour toutes ces raisons, l'absorption intestinale est en général imprédictible et erratique en contexte de sepsis sévère chez l'enfant et la voie intraveineuse est privilégiée lorsque possible.

2.3.2 Distribution

Le volume de distribution (V) représente le volume virtuel dans lequel le médicament se dissout ou se fixe. La distribution du médicament dans les tissus dépend principalement de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine pour les acides et l' α 1-glycoprotéine pour les bases) et aux tissus, des caractéristiques physico-chimiques du médicament telle que la taille et la liposolubilité, des transporteurs membranaires (leur présence et leur affinité pour le médicament en question), et de la perfusion tissulaire. Ainsi, le V d'un médicament sera plus grand si sa fraction libre est élevée, si sa taille est petite, et si son affinité avec les transporteurs membranaires d'influx est élevée. La capacité d'un médicament de se dissoudre dans un environnement lipidique favorise sa diffusion passive hors des vaisseaux sanguins. Ainsi, théoriquement, plus un médicament est liposoluble, plus son V est élevé. Cependant, la diffusion passive est limitée aux molécules ayant un très petit poids moléculaire, peu ionisées et très liposoluble. Le transport actif des molécules via des transporteurs membranaires est nécessaire pour permettre le passage des médicaments ayant un poids moléculaire plus grand, ionisés, et moins liposolubles.

Le V de plusieurs médicaments est plus élevé chez l'enfant atteint d'un sepsis sévère, particulièrement s'ils ont un petit V et s'ils sont fortement liés à l'albumine. Le pourcentage d'eau totale est plus élevé chez le nouveau-né par rapport à l'enfant et à l'adulte (77). Ainsi, le V de certains médicaments qui ont un V relativement petit est proportionnellement plus grand chez le nouveau-né, comme dans le cas des aminoglycosides (78, 79). Cet effet est d'autant plus marqué en cas de sepsis car, tel que décrit précédemment, le sepsis sévère s'associe à une réaction inflammatoire qui entraîne une vasodilatation et une fuite capillaire. Pour contrecarrer ces effets, une réanimation liquidienne est souvent nécessaire et peut inclure à la fois des cristalloïdes, des colloïdes ou des produits sanguins (80-82). Chez le nouveau-né, l' α 1-glycoprotéine et l'albumine sont diminués. De plus, l'albumine fœtale a une affinité moindre pour les substances exogènes, laquelle est couplée avec davantage de compétition vu les substances endogènes qui s'y retrouvent en plus grande quantité (83). Une chute de l'albumine, par dilution mais également par redistribution dans l'espace interstitiel et pertes augmentées, est également fréquente aux soins intensifs. Ces changements mènent à une augmentation de la fraction libre de la molécule, souvent associée à une augmentation du V apparent (84-91).

2.3.3 Métabolisme

Le métabolisme réfère à la transformation d'un médicament en métabolites, que ces derniers soient actifs ou non. Les enzymes responsables du métabolisme chez l'humain sont classiquement divisées en deux types. Les enzymes de phase I incluent le cytochrome P450, les monoamines oxydases (MAO), les flavines monooxidases (FMO), l'alcool déshydrogénase (ADH) et les estérases. Ces enzymes impliquent des réactions d'oxydation, d'hydroxylation et de réduction. Les enzymes de phase II impliquent des réactions de conjugaison et incluent notamment l'acétylation, la méthylation, la glucuronidation, la conjugaison au glutathion, la sulfonation. La majorité du métabolisme humain s'effectue dans le foie, bien qu'une certaine partie ait lieu dans les intestins, les

poumons, la circulation sanguine, les reins, le placenta, et même le cerveau (92). Les enzymes du métabolisme sont sujettes à de grandes variations interindividuelles et plusieurs polymorphismes génétiques ont été identifiés (93, 94). De plus, l'administration concomitante de deux substrats d'une même enzyme crée un phénomène de compétition où le substrat ayant la plus grande affinité avec l'enzyme en question sera métabolisé préférentiellement. Le paramètre PK associé au métabolisme est la clairance (CL), qui représente la somme du métabolisme et de l'excrétion. Bien que l'essentiel du métabolisme et de l'excrétion s'effectue au niveau du foie et des reins respectivement, tous les sites de métabolisme et d'excrétion sont inclus dans la CL totale.

L'ontogénie des enzymes responsables du métabolisme est propre à chaque enzyme. La description détaillée de l'ontogénie de chacune d'entre elles dépasse le cadre de ce manuscrit. Par contre, il importe de mentionner que certaines enzymes sont présentes et actives dès la vie fœtale pour diminuer drastiquement suite à la naissance, comme le CYP3A7 (95). D'autres enzymes sont présentes dès la naissance et conservent leur activité dans la vie adulte, comme la sulfonation (SULT1A1) (96). En revanche, la majorité des enzymes grandement impliquées dans le métabolisme des médicaments (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, UGT2B7) sont absentes ou présentes en faibles quantités à la naissance avec une maturation plus ou moins rapide dans les deux premières années de vie (77, 92, 97-104).

Le métabolisme peut être diminué chez l'enfant atteint d'un sepsis sévère, à cause de l'ontogénie des voies du métabolisme tel que mentionné plus haut, mais également à cause de l'effet de la maladie. Il existe toutefois peu de données caractérisant l'impact du sepsis sur les enzymes du métabolisme. Carcillo et al. a démontré une diminution de l'activité des enzymes du CYP450 de 50 % chez les enfants atteints de sepsis, et de 70 % chez les enfants avec sepsis chez qui persistait une défaillance multi-organique (105). Plus récemment, la diminution de la CL hépatique chez des enfants sévèrement malades a été corrélée avec l'augmentation de la protéine C réactive, qui est un marqueur inflammatoire

couramment utilisé, et avec le nombre de défaillances d'organe (106). L'effet combiné d'une défaillance multi-organique associée à une élévation de la protéine C réactive était encore plus important que la somme de leurs effets individuels.

2.3.4 Excrétion

L'excrétion réfère à l'élimination du substrat hors de l'organisme. La principale voie d'élimination chez l'humain est la voie rénale. Un médicament peut être éliminé de façon passive via la filtration glomérulaire ou encore de façon active via les transporteurs rénaux responsables de la sécrétion tubulaire. Il peut aussi être réabsorbé par les tubules rénaux, phénomène majoritairement passif mais qui inclut aussi une part de transport actif. Cependant, la réabsorption n'est pas un processus majeur dans l'élimination des médicaments, et sert principalement à maintenir l'équilibre électrolytique. L'excrétion d'un médicament dépend principalement de sa taille, de sa liaison aux protéines plasmatiques, du débit sanguin rénal et de son affinité pour les transporteurs rénaux. Tel que mentionné précédemment, la CL est le paramètre PK qui décrit l'excrétion du médicament.

Chez le jeune enfant atteint de sepsis sévère, l'élimination rénale est habituellement réduite du fait du jeune âge et de la sévérité de la maladie. Le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire augmentent rapidement au cours des deux premières semaines de vie, puis continuent leur maturation pour atteindre des valeurs adultes corrigées en fonction de la surface corporelle ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) entre la première et la deuxième année de vie (107-109). Bien que les tubules soient majoritairement formés *in utero*, la sécrétion tubulaire est immature à la naissance et mûrit suivant la naissance pour atteindre des valeurs adultes entre 1 et 5 ans (92, 104, 110). Cet intervalle est large et les données dans la littérature varient grandement, avec certains auteurs suggérant une atteinte des valeurs adultes dès 7-12 mois (98). Les données disponibles concordent par contre sur deux points : la vitesse de maturation de la sécrétion tubulaire semble initialement plus lente par rapport à la filtration glomérulaire (92, 104, 110, 111), et une

importante variabilité interindividuelle existe dans la maturation de la sécrétion tubulaire (107, 112). La réabsorption tubulaire est la fonction qui mature le plus lentement et atteint des valeurs adultes autour de deux à trois ans (92, 109). La majorité des néphrons se développent au cours du dernier trimestre de la grossesse, ce qui mène à une fonction rénale particulièrement abaissée chez le nouveau-né prématuré. Des valeurs normales de filtration glomérulaire sont éventuellement atteintes vers l'âge de deux ans (113), possiblement au coût d'une hypertrophie et d'une hyperfiltration qui est délétère à long terme (114, 115). Toutefois, une importante variabilité interindividuelle dans la maturation rénale a été observé chez les enfants nés prématurément (116). Celle-ci est possiblement expliquée, du moins en partie, par le parcours néonatal et l'impact d'insultes supplémentaires telles que les épisodes de perfusion rénale insuffisante (« bas débit ») et l'utilisation d'agents néphrotoxiques (117-119).

Aux soins intensifs pédiatriques, l'insuffisance rénale aigue (IRA) est une complication fréquente et atteint environ 20 % des enfants admis (120, 121). L'IRA en pédiatrie est habituellement définie selon les critères développés par le regroupement international *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), qui incluent les valeurs de créatinine sérique et le débit urinaire (Tableau 2-4). L'IRA s'accompagne d'une diminution de l'élimination rénale des médicaments.

Tableau 2-4. Critères d'insuffisance rénale aiguë en pédiatrie

Stades	Créatinine sérique	Débit urinaire
1	Augmentation de 1,5 à 1,9 fois la valeur de base, OU augmentation de plus de $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pour 6-12h
2	Augmentation de 2 à 2,9 fois la valeur de base	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pour $\geq 12\text{h}$
3	Augmentation ≥ 3 fois la valeur de base, OU créatinine $\geq 353,6 \mu\text{mol/L}$, OU initiation de thérapie de remplacement rénal, OU DFG $< 35 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pour $\geq 24\text{h}$, OU anurie pour $\geq 12\text{h}$

Tableau adapté à partir des critères KDIGO (122)

DFG : débit de filtration glomérulaire

Chez les adultes en choc septique, un phénomène inverse d'augmentation de la CL rénale est par contre bien décrit (123-126). L'augmentation de la CL rénale est définie chez l'adulte comme une CL de la créatinine $> 130 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et s'associe à une diminution de l'exposition aux antibiotiques et potentiellement à une augmentation de la mortalité (127-129). Cette condition est de plus en plus reconnue en pédiatrie également et pourrait atteindre jusqu'à 70 % des enfants sévèrement malades (130).

2.4 Analyses pharmacocinétiques en pédiatrie

2.4.1 Difficultés rencontrées

Dues aux particularités pédiatriques détaillées ci-haut, les études pharmacologiques effectuées dans la population adulte ne peuvent pas être extrapolées à l'enfant. L'utilisation de médicaments développés pour l'adulte chez des enfants a d'ailleurs mené à plusieurs épisodes tragiques de l'histoire médicale, tels que les multiples décès chez les nouveau-nés traités avec du chloramphénicol au cours des années 1960 (131, 132). Les études PK sont nécessaires afin de caractériser les paramètres PK d'un médicament et d'ainsi pouvoir déterminer les posologies nécessaires dans cette population. Toutefois, de telles études sont complexes en pédiatrie (133, 134). Les études PK classiques impliquent habituellement la prise d'une dose fixe d'un médicament, suivi de plusieurs

prélèvements effectués à des moments prédéterminés sur une période d'environ 10 demi-vies. Ces études soulèvent des problèmes éthiques et pratiques chez de très jeunes enfants. Au point de vue éthique, il est inconcevable d'administrer un médicament à un jeune enfant, et d'ainsi l'exposer à de potentiels effets adverses, s'il n'a aucune chance d'en bénéficier directement. De plus, toute étude chez l'enfant doit comporter un risque minimal. Chez le jeune enfant, de nombreux prélèvements peuvent causer une anémie considérant leur volume circulant plus limité. Le consentement, particulièrement lorsque la situation est tendue et que l'enfant est très malade, est ardu aux soins intensifs pédiatriques et les parents n'ont parfois pas la capacité de consentir de façon éclairée au moment où ils sont approchés par l'équipe de recherche. D'un point de vue pratique, les prélèvements nécessitent des ponctions veineuses ou artérielles, lesquelles ne sont pas nécessairement faciles chez les enfants, en plus d'être douloureuses. La présence d'une voie permettant des prélèvements (voie centrale ou canule artérielle) peut ainsi faciliter la conduite d'une étude PK. En plus de nouvelles techniques de prélèvements et d'analyse des échantillons, des analyses PK de population, qui utilisent la modélisation, représentent une solution aux défis des études PK traditionnelles.

2.4.2 Analyses pharmacocinétiques de population

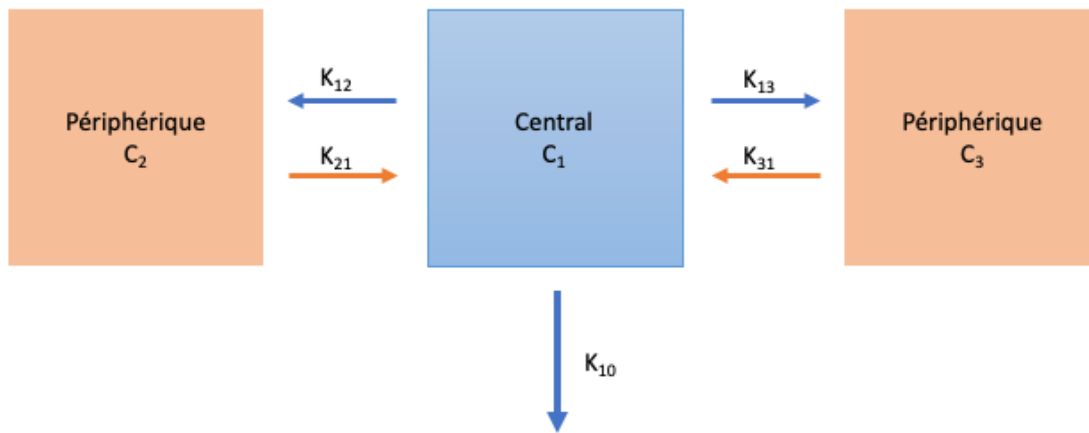
Les analyses PK de population utilisent les principes de modélisation mathématique pour décrire la PK d'un médicament tout en caractérisant la variabilité propre à l'individu (intra-individuelle), à l'individu par rapport à la population étudiée (interindividuelle), et à la méthode (résiduelle) (135). Ainsi, des facteurs modifiant la PK du médicament sont ajoutés au modèle et en améliorent la précision. La modélisation permet une plus grande souplesse dans la méthode : Le nombre de prélèvements par sujet peut souvent être moindre et ces derniers peuvent être prélevés à différents moments. Cependant, la précision et la robustesse du modèle seront affectés par un pauvre échantillonnage ou un nombre de patients trop faible. Les modèles PK de population ont l'avantage de pouvoir décrire avec plus de précision la PK d'un médicament selon différentes variables. Ils permettent également d'effectuer des simulations et d'ainsi déterminer les posologies

idéales selon différentes caractéristiques du patient, de la bactérie et de l'infection en soit. Bien que ces études puissent décrire avec précision la PK dans une population donnée, l'extrapolation de ces données à une population complètement différente demeure limitée. De plus, les modèles sont plus complexes, et difficiles à appliquer en clinique.

Le concept de la modélisation PK a été développé dans les années 1970 en Californie, et le logiciel NONMEM (ICON, Dublin, Irlande), acronyme dérivé de *NONlinear Mixed Effects Modeling*, a été développé à cette fin dans les années 1980 (135, 136). Ce logiciel a connu de nombreuses modifications au cours des années et demeure l'un des plus utilisés de nos jours, bien que plusieurs alternatives telles que Monolix (Lixoft, Paris, France) et Phoenix NLME (Certara, Princeton, New Jersey, États-Unis) proposent une offre légèrement différente, tant au point de vue de la méthode que de la présentation, qui peut être mieux adaptée à certains projets, et ils ont ainsi gagné une part du marché.

La notion de compartiments est centrale à la modélisation. Un compartiment représente un espace, lequel peut être réel (par exemple dans le cas d'un espace extracorporel où le médicament circule, comme dans le cas de la circulation extracorporel membranaire [ECMO]) ou virtuel, où la cinétique du médicament est homogène. Le compartiment central est habituellement le compartiment où le médicament se dépose initialement et auquel peut s'ajouter des compartiments périphériques. La taille de chaque compartiment et la cinétique des déplacements entre les compartiments, caractérisée par une constante de temps (i.e., K_{12} , K_{21}), différencient les modèles (Figure 2-5).

Figure 2-5. Schématisation d'un modèle à trois compartiments



Modèle à trois compartiments où C_1 représente le compartiment central, et C_2 et C_3 représentent les compartiments périphériques. Les différentes constantes de temps déterminent la rapidité des déplacements entre les différents compartiments.

La modélisation comporte trois niveaux de modèle : le modèle structurel, le modèle statistique et le modèle incluant les variables. L'élaboration du modèle se fait typiquement de façon séquentielle, en débutant avec le modèle structurel, qui est le plus simple, suivi du modèle statistique, puis de l'ajout des variables.

Le modèle structurel est aussi appelé modèle de base. Ce dernier décrit la structure générale du modèle, incluant le nombre de compartiments et l'ajout de paramètres représentant l'absorption (biodisponibilité $[F]$ et constante d'absorption $[Ka]$) si le médicament est administré via une voie autre qu'intraveineuse.

S'ajoute par la suite le modèle statistique qui incorpore différentes sources de variabilité. La variabilité interindividuelle est définie par le paramètre ETA , qui correspond à la différence entre la valeur de l'individu et celle de la population. Le paramètre ETA s'ajoute au paramètre fixe $THETA$ qui est le même pour tous les individus selon les équations suivantes :

$$CL_{pop} = \text{THETA}(1)$$

Équation 2-1

$$TVCL = \text{THETA}(1) * COVCL$$

Équation 2-2

$$CL_i = TVCL + \text{ETA}(1)$$

Équation 2-3

Où CL_{pop} représente la valeur, fixe pour tous les individus, de la clairance dans la population; $TVCL$ représente la valeur de la clairance en fonction de certaines covariables ($COVCL$); et CL_i représente la clairance individuelle à laquelle s'ajoute la variabilité aléatoire ETA. Bien qu'il ait été ajouté de façon additive dans l'équation 2-3 précédente, le paramètre ETA peut également être ajouté à l'aide d'une équation proportionnelle ou exponentielle, cette dernière étant la plus communément utilisée. La distribution du paramètre ETA au sein de la population, laquelle est assumée être normale, est à son tour décrit par le paramètre OMEGA. Il existe parfois une variabilité intra-individuelle, c'est-à-dire que la PK du médicament peut varier chez un même patient en fonction de certains éléments. Cette variabilité intra-individuelle peut également être incorporée au modèle sous un ou plusieurs paramètres ETA additionnels. Finalement, la différence entre la valeur de l'individu et la valeur prédite par le modèle se nomme la variabilité résiduelle. Celle-ci s'explique par différents facteurs tels que la variabilité intrinsèque de la méthode de détermination des concentrations, les problèmes techniques associés aux prélèvements des concentrations, et le manque de précision du modèle. La variabilité résiduelle est représentée par le paramètre EPSILON (EPS), et sa variance est décrite par le paramètre SIGMA. La distribution du paramètre EPS est également considérée comme normale, tout comme pour le paramètre ETA. Ainsi, la concentration observée (C_{Dv}) peut s'expliquer comme la concentration individuelle prédite par le modèle (C_{ipred}) à laquelle s'ajoute EPS, tel que décrit dans l'équation suivante :

$$C_{DV} = C_{ipred} + EPS$$

Équation 2-4

Tout comme pour le paramètre ETA, la composante EPS peut être incorporé au modèle en utilisant une équation additive, proportionnelle ou exponentielle, ou encore une combinaison d'une erreur additive et proportionnelle.

Le troisième niveau d'un modèle PK inclut l'ajout de covariables, tel que décrit dans l'équation 2-2. Les covariables sont des facteurs qui modifient la PK du médicament. Diverses covariables peuvent être ajoutées au modèle, selon la population étudiée. L'impact des covariables sur la PK du médicament doit pouvoir s'expliquer par un mécanisme plausible. Parmi les covariables fréquemment utilisées se trouvent notamment des valeurs de laboratoire, comme la valeur de la créatinine sérique qui est utilisé comme un reflet de la filtration glomérulaire rénale, et des caractéristiques propres au patient, comme le poids et la taille. En pédiatrie, une covariable représentant la « grosseur » du patient est inclus dans le modèle *a priori*, et est habituellement représenté par le poids. L'ajout du poids dans le modèle se fait souvent en utilisant une équation exponentielle, où un exposant dit « allométrique » est appliqué au poids normalisé par rapport à un poids standard (par ex. : [poids de l'individu/poids standard]^{0,75}). Cette méthode permet d'incorporer l'effet du poids sur la CL de façon mieux adaptée qu'une équation linéaire. L'ajout de covariable dans le modèle peut se faire de façon séquentielle en testant individuellement chaque variable pour les incorporer seulement si elles sont significatives par rapport au modèle précédent (*forward addition*) et ensuite les éliminer de la même manière (*backward elimination*) en ne conservant que les covariables qui améliorent statistiquement le modèle selon des seuils de signification préalablement définis (habituellement $p < 0,01$ à $0,05$). Cette approche peut toutefois mener à des biais de sélection et peut aussi surestimer l'importance des variables retenues. Un modèle dit « complet » peut aussi être utilisé, où toutes les covariables sont testées séparément et sont retenues dans le modèle si elles

améliorent le modèle. Ce modèle, très complet, a en revanche le désavantage d'être plus complexe et d'inclure des covariables ayant un impact parfois négligeable dans le modèle.

Les logiciels de modélisation PK tentent d'estimer, basés sur les données initiales fournies par le pharmacométricien, le meilleur modèle possible. L'idée générale est donc d'arriver au modèle qui minimise la différence entre les valeurs observées (C_{DV}) et les valeurs prédites par le modèle (C_{ipred}). Afin de comparer les modèles, le rapport de vraisemblance (*likelihood*) peut être utilisé et est utilisé sous la forme de l'*Objective Function Value* (OFV), laquelle est proportionnelle à la somme du carré des différences entre les C_{DV} et C_{ipred} ($OFV = -2 * \log \text{likelihood}$). Plus l'OFV est bas, plus le modèle est performant. Par contre, la différence entre les OFV ne peut être utilisée que pour la comparaison de deux modèles dits « hiérarchiques », c'est-à-dire utilisant les mêmes données cliniques et ayant la même structure. D'autres méthodes d'évaluation doivent être utilisées pour les modèles non-hiérarchiques. L'évaluation des graphiques diagnostiques, qui dépeignent les concentrations observées et prédites entre elles et en fonction du temps ou encore les résiduelles en fonction du temps, peuvent aider à évaluer la précision et la robustesse du modèle (*model fit*) et comparer les modèles entre eux. De façon similaire, la précision des paramètres estimés est évaluée en comparant les erreurs types standards et les intervalles de confiance. Pour l'évaluation de modèles plus complexes, les méthodes d'évaluation basées sur des simulations sont souvent utilisées. Parmi celles-ci se trouvent le *bootstrap* et le *Visual Predictive Check* (VPC), qui utilisent tous les deux des méthodes de ré-échantillonnage en se basant sur la cohorte initiale et permettent ainsi de comparer numériquement la précision des paramètres estimés (*bootstrap*) ou de comparer visuellement les concentrations estimées et observées (VPC). Si un modèle est robuste, les paramètres estimés par le *bootstrap* seront semblables aux paramètres estimés du modèle, et l'intervalle de confiance de chaque paramètre ne traversera pas la valeur nulle. Si un modèle prédit adéquatement les concentrations, le VPC montrera tous les points représentant les concentrations obtenues à l'intérieur des zones prédites par le modèle (intervalle de confiance des 5^{ème} et 95^{ème} percentiles des valeurs prédites). De

plus, si un modèle est *précis*, les zones prédites par le modèle seront minces (i.e., intervalles de confiance plus petits).

3 Linézolide chez le nouveau-né prématuré

3.1 Sepsis néonatal

Le sepsis chez le nouveau-né présente classiquement deux profils : le sepsis d'apparition précoce, qui se manifeste habituellement dans les trois premiers jours de vie, et le sepsis d'apparition tardive qui se manifeste au-delà de ces trois jours. Le sepsis d'apparition précoce est habituellement causé par une infection maternelle et transmise via le placenta ou plus communément via une transmission ascendante lors de l'accouchement. Ainsi, les germes associés au sepsis d'apparition précoce incluent typiquement le streptocoque bêta-hémolytique du groupe B, qui colonise souvent les voies génito-urinaires de la mère, et *Escherichia coli* (30, 137, 138). Les facteurs de risque identifiés du sepsis d'apparition précoce incluent la rupture prolongée des membranes, la prématurité, les signes d'infection péripartum maternelle et une colonisation à streptocoque du groupe B chez la mère (137, 138). La prévalence du sepsis d'apparition précoce est d'environ 1-2% chez le nouveau-né prématuré et varie selon l'âge gestationnel (21, 137). Ainsi, l'incidence atteint 18/1000 naissances chez le prématuré de < 28 semaines d'âge gestationnel (30), mais diminue autour de 0,5/1000 naissances chez l'enfant né à terme (138, 139). Le sepsis d'apparition précoce s'associe avec un taux de mortalité entre 10-35% (30, 137, 139).

Le sepsis d'apparition tardive est lié à l'environnement du nouveau-né. Bien qu'il soit possible chez un nouveau-né à terme à la suite d'un retour à domicile, le sepsis d'apparition tardive est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né prématuré, et peut ainsi être considéré comme une infection acquise en milieu hospitalier. Les facteurs de risques identifiés du sepsis d'apparition tardive incluent notamment la très grande prématurité, le petit poids pour l'âge gestationnel, la présence d'une voie centrale, la durée prolongée de l'alimentation parentérale et la ventilation mécanique (137, 140-143). Le sepsis d'apparition tardive est plus fréquent que le sepsis d'apparition précoce chez le nouveau-né prématuré avec une prévalence globale au cours de l'hospitalisation

de 15-25%, qui atteint 35-40% chez le nouveau-né extrêmement prématuré (< 28 semaines d'âge gestationnel) (31, 137, 143).

Les germe les plus fréquemment associé au sepsis d'apparition tardive sont les staphylocoques à coagulase négative, qui représentent entre 20-65% des cas (29, 31, 137, 144, 145). Les staphylocoques à coagulase négative sont des bactéries à Gram positif qui colonisent normalement la peau et les muqueuses. Ainsi, une hémoculture positive à staphylocoque à coagulase négative représente fréquemment une contamination du spécimen (146, 147). Des critères ont été développés par le CDC pour différencier une contamination d'une infection : Chez l'enfant de moins d'un an, au moins deux cultures positives prélevées à différentes occasions sont nécessaires en plus de la présence d'au moins un symptôme clinique (fièvre, hypothermie, apnée ou bradycardie) pour confirmer un diagnostic de sepsis à staphylocoque à coagulase négative (148). Le staphylocoque à coagulase négative est habituellement peu virulent mais peut causer des infections sévères chez les nouveau-nés prématurés et de très petits poids. En effet, il s'associe à une mortalité d'environ 2-10 % aux soins intensifs néonataux (147, 149-152). Le staphylocoque à coagulase négative a la particularité de produire un biofilm adhérent au cathéter, lequel consiste en un grand nombre de bactéries entourées d'une matrice protectrice qui protège à la fois contre les antibiotiques et le système immunitaire (147, 152, 153). Ce biofilm peut contribuer au phénomène de bactériémies persistantes, où l'infection persiste malgré un traitement antibiotique adéquat. Le retrait du cathéter peut souvent s'avérer nécessaire pour contrôler l'infection (154).

3.2 Hétérorésistance à la vancomycine

Le staphylocoque à coagulase négative retrouvé aux soins intensifs néonataux est typiquement sensible à la vancomycine, qui est l'antibiotique de choix comme traitement empirique d'une bactériémie en présence d'une voie centrale. La résistance à la vancomycine pour ce germe se rencontre lorsque les CMI sont supérieures à 4 mg/L selon les recommandations de l'agence européenne (*European Committee on Antimicrobial*

Susceptibility Testing, EUCAST) (53), alors que l'agence américaine (*Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI*) détermine un seuil à 32 mg/L pour la résistance, avec une zone intermédiaire entre 8 et 16 mg/L (52). La différence s'explique par l'utilisation de la classification « intermédiaire » qui varie entre les deux agences. Le seuil de sensibilité est le même pour les deux agences (≤ 4 mg/L). Toutefois, alors que l'agence européenne détermine très peu de zones de sensibilité intermédiaire pour les bactéries de la famille des staphylocoques, l'agence américaine inclut une classification intermédiaire pour beaucoup des antibiotiques testés, incluant notamment la vancomycine, la clindamycine, la nitrofurantoïne et les quinolones. Cette classification s'applique lorsque l'antibiotique *peut* être efficace sous certaines conditions. Ces conditions incluent notamment l'augmentation des doses administrées, ainsi que l'utilisation dans une situation où l'antibiotique s'accumule au site d'infection (par exemple, l'utilisation d'un antibiotique éliminé de façon rénale pour le traitement d'une infection urinaire). Il arrive par contre qu'une sous-population de cellules soient résistantes à la vancomycine à l'intérieur d'une population autrement sensible, terme nommé hétérorésistance (155, 156). Les tests de sensibilité habituels par technique de microdilution en milieu liquide peuvent ne pas détecter l'hétérorésistance, et des tests nommés *Etest Glycopeptide Resistance Detection* (GRD) sont plus sensibles (157, 158). Ces tests impliquent la mise en contact d'une bandelette imprégnée de différentes concentrations de deux antibiotiques de la famille des glycopeptides (vancomycine à une extrémité de la bandelette et téicoplanine à l'autre extrémité) avec une gélose inoculée de la bactérie. Les antibiotiques diffusent au pourtour de la bandelette. Suite à une période d'incubation, l'absence de croissance bactérienne au pourtour de la bandelette confirme la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique. La CMI peut être directement déterminée en notant la CMI inscrite à la confluence entre l'ellipse de la zone d'inhibition de croissance bactérienne et la bandelette (lecture directe de la CMI inscrite sur la bandelette). Si l'un des deux côtés de la bandelette indique une CMI ≥ 8 mg/L après la période d'incubation, le dépistage est positif pour l'hétérorésistance aux glycopeptides.

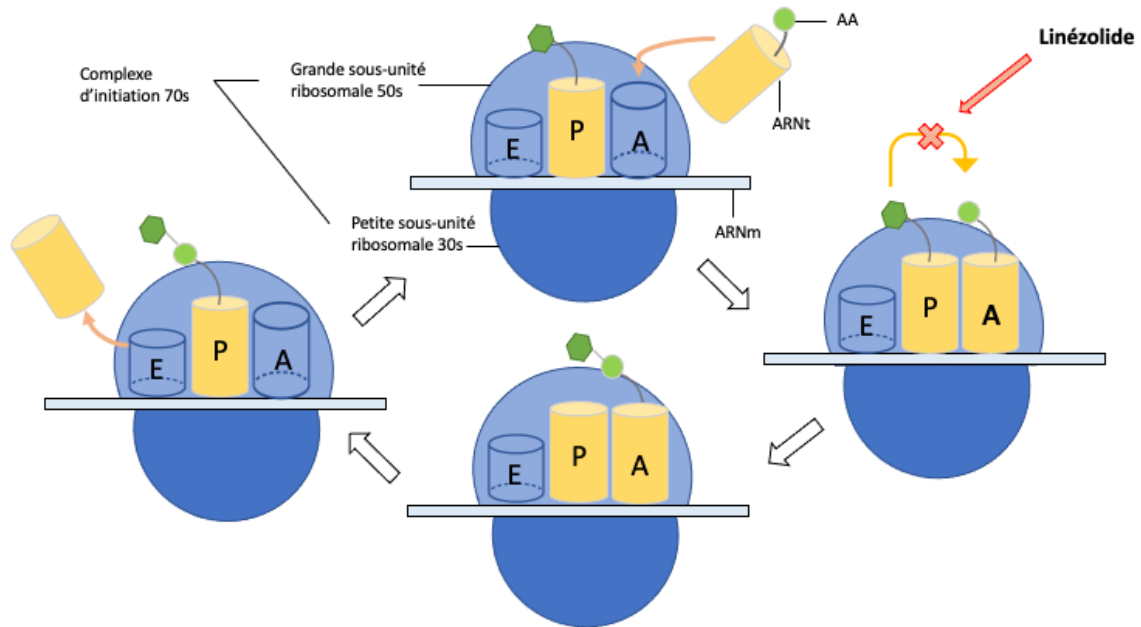
Alors qu'il semble associé avec une moins bonne réponse au traitement chez l'enfant plus âgé (159), l'impact et le traitement optimal du staphylocoque à coagulase négative qui montre une hétérorésistance à la vancomycine demeure incertain chez les nouveau-nés. Le linézolide a été proposé comme alternative thérapeutique et une description de cas supporte son efficacité en cas d'échec thérapeutique associé avec la vancomycine (160). Par contre, une étude rétrospective récente a démontré une évolution similaire entre la vancomycine et le linézolide chez une population de nouveau-nés prématurés (161).

3.3 Linézolide

Le linézolide est le premier antibiotique de la classe des oxazolidinones et il est utilisé dans le traitement d'infections causées par des bactéries à Gram positif (162). Il est officiellement approuvé par Santé Canada pour le traitement de pneumonies causées par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*, d'infections de la peau causées par *Staphylococcus aureus* ou certaines souches de streptocoques, et d'infections causées par l'entérocoque résistant à la vancomycine chez l'adulte (162). Il n'est approuvé pour aucune indication chez l'enfant. Toutefois, il est utilisé hors des indications reconnues en pédiatrie car il s'avère un bon choix de traitement pour les bactéries résistantes aux antibiotiques usuels, comme le staphylocoque à coagulase négative résistant à la vancomycine. Il exerce son effet bactériostatique en inhibant la réplication bactérienne. Ainsi, il empêche la synthèse de protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50s du ribosome et empêche par le fait même la formation d'un complexe d'initiation 70s fonctionnel (Figure 3-1). Tel que mentionné précédemment, le linézolide est un antibiotique temps-dépendant qui démontre des effets persistants à la suite de son administration. La cible PK/PD qui corrèle le mieux avec son efficacité chez des adultes admis aux soins intensifs est un ratio ASC/CMI > 80-120 (163). Probablement à cause de son mécanisme d'action particulier qui semble pouvoir altérer la synthèse protéique de la mitochondrie (164), le linézolide a été associé à des effets adverses importants tels que l'acidose lactique, la thrombocytopénie et la neuropathie périphérique (165-169). Chez des adultes recevant un traitement prolongé de linézolide pour traiter une tuberculose

hautement résistante aux antibiotiques, une toxicité mitochondriale était systématiquement rencontrée avec des concentrations minimales plasmatiques (C_{\min}) > 2 mg/L (170). Dans cette étude, la toxicité mitochondriale était déterminée en mesurant directement l'activité enzymatique de la mitochondrie isolée de cellules mononucléaires issues d'un prélèvement sanguin, en utilisant le ratio de l'activité cytochrome c oxydase/citrate synthase. La dysfonction mitochondriale ainsi mesurée était directement corrélée avec la probabilité de développer un effet adverse. Le seuil exact associé avec une toxicité mitochondriale cliniquement significative demeure par contre incertain. D'autres études, au cours desquelles les patients recevaient des traitements de plus courte durée, suggèrent un seuil de toxicité plus élevé avec des effets aderses associés à des C_{\min} entre 4 et 10 mg/L (171, 172).

Figure 3-1. Mécanisme d'action du linézolide



Transfert normal : Un acide aminé lié à un ARNt se lie au site P du complexe d'initiation. Un complexe ARNt-AA se lie ensuite au site A du complexe d'initiation, permettant la translocation de l'acide aminé du site P au site A, puis le déplacement de l'ARNt du site P au site E avant de quitter le ribosome, alors que le complexe ARNt-AA se déplace du site A au site P. Le linezolid se lie à la sous-unité 50s et empêche le lien entre le complexe ARNt-AA du site P au site A.

AA : acide aminé, ARNm : acide ribonucléique messenger, ARNt : acide ribonucléique de transfert

3.3.1 Pharmacocinétique du linézolide

Le linézolide est un antibiotique qui peut s'administrer par voie orale ($F \approx 100\%$) ou intraveineuse. Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques, avec un taux de liaison d'environ 30%. Le V du linézolide est d'environ 0,6 à 0,7 L/kg chez l'enfant et l'adulte, alors qu'il atteint 0,8 à 0,9 L/kg chez le nouveau-né prématuré (162, 173-176). Le linézolide est métabolisé par oxydation de son anneau morpholino via des voies indépendantes du CYP450 en deux métabolites inactifs. Environ 30% du linézolide administrée est éliminée sous forme inchangée. La CL du linézolid est d'environ 0,1 à 0,12 L/h/kg chez l'adulte, et semble similaire chez le nouveau-né prématuré (0,12 L/h/kg (173)) et l'enfant plus âgé (0,13 à 0,17 L/h/kg (175-177)), bien que des valeurs plus élevées

ont également été décrites en pédiatrie (0,22 à 0,36 L/h/kg (173, 174)), particulièrement chez des nourrissons et des enfants d'âge préscolaire. Une élimination non-linéaire du linézolid a été décrite, notamment lors de doses élevées ou d'un traitement prolongé (178). Cette non-linéarité pourrait potentiellement être expliquée par un phénomène de saturation ou encore par auto-inhibition de son métabolisme lorsqu'administré pour une période prolongée (179).

3.3.2 Utilisation du linézolide aux soins intensifs néonataux du CHU Sainte-Justine

En 2012, l'unité des soins intensifs néonataux du CHU Sainte-Justine a fait face à de nombreuses infections à staphylocoque à coagulase négative. Bien qu'aucune étude n'ait objectivé de différence significative, les néonatalogistes partageaient l'impression que les infections étaient plus sévères et prolongées par rapport aux années précédentes, et ce malgré l'administration rapide de vancomycine dès le diagnostic. Dans ce contexte, des tests (GRD par AB Biodisk et macro-méthode par bioMérieux) ont été effectués sur toutes les hémocultures positives à staphylocoque à coagulase négative à la recherche d'hétérorésistance (161). Devant une forte proportion de patients démontrant une hétérorésistance et une incertitude par rapport à l'efficacité de la vancomycine dans ce cas, le linézolide a été proposé comme alternative thérapeutique. Toutefois, le mécanisme d'action du linézolide et le manque de données dans la population néonatale soulevaient des craintes d'innocuité. Pour cette raison, le linézolide a été introduit à l'aide d'un protocole de surveillance pharmacologique, où des dosages plasmatiques ont été effectués dans le but d'ajuster les doses au besoin (*therapeutic drug monitoring*). Des dosages ont été effectués avant la dose (pré-dose), puis 0,5 et 2-3 heures suivant la dose. Basé sur les données disponibles, les cibles PK/PD utilisées étaient une $ASC_{0-24h} > 80$ pour viser une efficacité adéquate, et une $ASC_{0-24h} < 300$ pour limiter la toxicité (163). Ces données ont ensuite été utilisées de façon rétrospective pour effectuer l'étude qui suit.

4 Manuscrit n°1: POPULATION PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUS LINEZOLID IN PREMATURE INFANTS

Céline Thibault, MD^{1,2,5}, Nastya Kassir, PharmD, PhD, FCP³, Isabelle Goyer, BPharm, MSc^{2,4}, Yves Théorêt, PhD^{2,5}, Catherine Litalien, MD^{1,2,5}, Ahmed Moussa, MD, MSc¹, Philippe Ovetchkine, MD, MSc^{1,2}, Julie Autmizguine, MD, MHS^{1,2,5}

¹Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

²Clinical Pharmacology Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

³Certara Strategic Consulting, Montreal, Canada

⁴Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

⁵Departement of Pharmacology and Physiology, University of Montréal, Montreal, Canada

Corresponding Author:

Julie Autmizguine, MD MHS

CHU Sainte-Justine

3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Qc, Canada

H3T 1C5

Abbreviated Title: Pharmacokinetics of Linezolid in Premature Infants

Running Head: Pharmacokinetics of Linezolid in Infants

Statut actuel: **publié** dans le *Pediatric Infectious Disease Journal* (180)

PMID: 29634620, **DOI:** 10.1097/INF.0000000000002067

4.1 Abstract

Background: The emergence of coagulase-negative staphylococci (CoNS) with reduced vancomycin-susceptibility in some neonatal intensive care units (NICU) has resulted in an increase of linezolid use. Linezolid pharmacokinetics (PK) and safety in premature infants still need to be better established.

Methods: This was a retrospective PK study. All infants who received intravenous (IV) linezolid and had linezolid plasma concentrations per standard of care were included. Linezolid concentrations were measured by high-performance liquid chromatography. A population PK model was developed using nonlinear mixed effects modeling (NONMEM). Optimal dosing was determined based on achievement of the surrogate pharmacodynamics (PD) target for efficacy: a ratio of the area under the concentration-time curve (AUC) to minimum inhibitory concentration (MIC) > 80. We assessed the occurrence of thrombocytopenia and lactic acidosis in relation with drug exposure.

Results: A total of 78 plasma concentrations were collected from 26 infants, with a median postnatal age (PNA) of 24 days (8-88) and weight of 1423g (810-3256). A 1-compartment model described linezolid data well. The final model included PNA and weight on clearance, and weight on volume of distribution. Considering an MIC₉₀ of 1 mg/L; all infants reached an AUC/MIC > 80. Although thrombocytopenia and hyperlactatemia occurred frequently, they were not sustained and were not considered related to linezolid.

Conclusion: The currently recommended linezolid dosing regimen reached the pharmacodynamic target and was well tolerated in critically ill premature infants. PNA was the main determinant of clearance.

4.2 Introduction

Late-onset sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in premature infants. Prolonged hospitalization and presence of indwelling central catheters confer a high risk for invasive infection in this vulnerable population. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) is the most frequent cause of central-line-associated bloodstream infections in this population (144). Vancomycin is classically known as the first-choice antibiotic against CoNS. The need for alternative therapeutic strategies is important considering the emergence of CoNS with reduced vancomycin-susceptibility in some neonatal intensive care units (NICUs).

Linezolid is the first antibiotic from the oxazolidinone class and is indicated in children and adults for the treatment of pneumonia or skin and soft tissue infections caused by susceptible organisms, and vancomycin-resistant *Enterococci* infections (181). Its unique mechanism of action involves inhibition of protein synthesis via binding to the 50S ribosomal subunit, thereby preventing complex formation with 70S ribosomal subunit, thus inhibiting bacterial growth. Linezolid's hepatic metabolism pathway still needs to be better characterized, but primarily implies morpholine-ring oxidation, forming two inactive metabolites (181). Approximately 30% of linezolid is excreted unchanged in the urine. Efficacy in adults has been correlated with a ratio of an area under the concentration-time curve over 24h to minimum inhibitory concentration (AUC_{0-24h}/MIC) between 80 and 120 (163). Additionally, a higher success rate has also been demonstrated when keeping minimal concentrations (C_{min}) above the MIC at all times in adults (163). Although not indicated for the treatment of CoNS bloodstream infections (BSI) in infants, linezolid is increasingly used in NICUs dealing with the emergence of CoNS with reduced vancomycin-susceptibility. Single-dose linezolid pharmacokinetics (PK) has previously been described in premature neonates, and dosing regimens have been suggested (Table 4-1) (174, 181). However, PK/pharmacodynamic (PD), as well as safety studies, are lacking in this population. This is of special interest since linezolid has been associated with significant adverse events such as hyperlactatemia (165), thrombocytopenia (166,

167), and peripheral neuropathy (168, 169) in adults and children. Sources of PK variability in very low birth weight (VLBW) infants also need to be better characterized, especially regarding critically ill premature neonates for whom there currently are no data.

Our study aimed to better characterize linezolid drug disposition among premature infants and to evaluate the effect of linezolid on platelet counts and lactate concentrations for safety considerations.

4.3 Methods

4.3.1 Design and Study Population

This was a retrospective PK study of intravenous (IV) linezolid conducted in a level 3 NICU at the CHU Sainte-Justine. All infants who received IV linezolid and had linezolid plasma concentrations done per standard of care, between March 2012 and November 2013, were included. During this period, there was an important increase in rates of CoNS infections with vancomycin heteroresistance, leading to enhanced surveillance and implementation of rigorous preventive strategies. A multidisciplinary clinical protocol was created by medical microbiologists, neonatologists and hospital pharmacists, recommending linezolid as a first-line agent. Because data on PK, safety and efficacy were scarce in the literature, it was decided to monitor concentrations of linezolid. Demographics were recorded for each patient. Standard-of-care laboratory assessments (C-reactive protein, complete blood count, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen and serum creatinine) were recorded if collected within 72h before linezolid therapy, within 72h of a PK sampling, or within 72h of the last linezolid dose. For safety assessment, platelet counts and lactate concentrations collected per standard of care were recorded throughout linezolid treatment and up to 7 days following linezolid last dose. Microbiological laboratory assessments obtained from normally sterile sites per standard of care were collected from 72h before the first dose and up to the last linezolid dose. Linezolid MICs were recorded when available. MIC₅₀ and

MIC₉₀ were defined as the minimum inhibitory concentration required to inhibit 50% and 90% of CoNS, respectively. In-hospital mortality was also recorded.

4.3.2 Drug Dosing, Sample Collection, and Analytical Method

Linezolid initial dosing regimens were determined according to postnatal age (PNA) and gestational age (GA; Table 4-1) (182). Linezolid PK samples were collected on a regular basis for therapeutic drug monitoring (TDM) as suggested in the literature (183, 184). In routine care, an AUC_{0-24h}/MIC between 80-120 and an AUC_{0-24h} < 300 were the two targeted PD parameters to ensure efficacy and safety, respectively. Those were extrapolated from adult studies, as no target concentrations were validated in premature infants. Sampling was done after a minimum of 48h of linezolid therapy at three time points: pre-dose, and 0.5h and 2-3h after the end of infusion. Blood was collected in an ethylenediaminetetraacetic acid microcontainers microtainer (0.25 mL). Samples were processed into plasma (via centrifugation; 3500 RPM for 10 minutes) immediately before storing (4 °C) at the hospital laboratory. Plasma concentrations were determined within 72h of sampling, using a validated high-performance liquid chromatography (HPLC) method (HPLC Agilent Technologies Inc., 1100 series). The linezolid validation range for the assay was 0.78-50 mg/L. The lower limit of quantification (LLOQ) was 0.78 mg/L.

Table 4-1. Linezolid dosing regimens

Gestational age (weeks)	Postnatal age (days)	Dose
≤ 34	≤ 7	10 mg/kg/dose q12h
≤ 34	> 7	10 mg/kg/dose q8h
≥ 35	-	10 mg/kg/dose q8h

4.3.3 Structural Model Development

PK data were analyzed with nonlinear mixed-effect modeling using the software NONMEM (version 7.3, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). Output was summarized using the software STATA (version 14.2, College Station, Texas). One and two-compartment models with linear disposition were evaluated (185). Between-subject variability for PK model parameters was assessed using an exponential model (Equation 4-1).

$$P_{ij} = \theta_{pop,j} * \exp(\eta_{ij})$$

Equation 4-1

Where P_{ij} is the estimated parameter for the i^{th} individual; $\theta_{pop,j}$ is the population value (typical value) for parameter j ; η_{ij} is the deviation from the average population value for parameter j in the i^{th} individual. The random variable η was assumed to be normally distributed with a mean of zero and a variance ω^2 . Residual variability was evaluated using an additive, a proportional or a combined model.

4.3.4 Covariate Analysis

The potential effects of covariates were evaluated if a relationship was first suspected based on physiological plausibility. The relationship between the random effect of PK parameters and covariates was assessed using visual inspection of scatter and box plots (continuous and categorical, respectively). Body weight was assumed to be a significant covariate and was included in the model as a starting point. Postmenstrual age (PMA), PNA, GA, sex, concomitant treatment with rifampin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and serum creatinine (SCR) were evaluated. The relationship between weight and PK parameters was characterized using estimated exponent allometric relationship for clearance (CL) and volume of distribution (V) (186-188) (Equations 4-2 and 4-3). Scaling was based on our population median weight (MedWT).

$$CL = CL_{std} * \left(\frac{WT}{MedWT} \right)^x$$

Equation 4-2

$$V = V_{std} * \left(\frac{WT}{MedWT} \right)^y$$

Equation 4-3

Where CL_{std} and V_{std} represent population estimates for a typical infant, WT represents body weight for the i^{th} individual, $MedWT$ represents median weight for our population and x and y represent the estimated exponents for CL and V, respectively.

Inclusion of covariates in the model was performed using a stepwise forward additive approach using a p-value of 0.05 ($\Delta OFV= 3.84$, for one degree of freedom) and a backward elimination approach using a p-value of 0.01 ($\Delta OFV= 6.63$, for one degree of freedom). Missing values were imputed to be the last value carried forward (LOCF). Empirical Bayesian estimates for CL and V were generated for each infant based on the final model.

4.3.5 Model Evaluation

Models were evaluated based on successful minimization, goodness-of-fit plots, plausibility and precision of parameter estimates, bootstrap procedures, and visual predictive check (VPC). The precision of the final population PK parameter estimates was evaluated using non-parametric bootstrap (1000 replicates) to generate 95% confidence interval using the percentile method. For the VPC, a 1000 simulation replicates per time point of linezolid exposure was generated using the final model. Simulated results were compared with those observed in the study. The dosing and covariate values used to generate the simulations in the VPC were the same as those used in the study population.

4.3.6 Empirical Bayesian Estimates and Dose-Exposure Relationship

Because PK data were previously described by age groups in literature (174), empirical Bayesian estimates from the final model were compared between age groups (< 34 weeks of GA and \geq 34 weeks of GA) using a Wilcoxon rank-sum test. Empirical Bayesian estimates were then used to predict steady-state drug concentrations. An $AUC_{0-24h}/MIC > 80$ was defined as the surrogate PD efficacy target (163). An a priori probability of target attainment (PTA) of 90 % was considered optimal. When possible, actual MICs were used to evaluate target achievement. Additionally, PTAs were estimated over a range of theoretical MICs from 0.5 to 4 mg/L, considering that MIC_{50} , MIC_{90} and linezolid susceptibility breakpoint for CoNS are recognized as MICs of 0.5, 1 and 4 mg/L, respectively (189-191). Duration of bacteremia, defined as the time elapsed between first and last positive blood cultures, was used as a clinical endpoint.

4.3.7 Pharmacokinetic Simulation Analysis

A virtual population of 1000 neonates, with GA from 24 to 36 weeks and PNA from 8 to 88 days, was created. Based on our PK model, individual CL and V were estimated and then used to predict linezolid concentrations for different linezolid dosing regimens. Simulated dosing regimens ranged from 25 to 35 mg/kg/day given every 6, 8 or 12 hours with an infusion time of 1h. Optimal dosing regimens were selected according to their capacity to reach PTAs \geq 90 % for susceptible bacteria (i.e., strains with linezolid MICs \leq 4 mg/L (190, 191)) using minimal doses.

4.3.8 Safety Endpoints

The relationship between individual AUC_{0-24} and platelet count was evaluated to assess the safety of linezolid. Relative changes from baseline up to 72h after the last dose, as well as between baseline and platelet count nadir throughout the study period, were calculated. A \geq 30% reduction in platelet count from baseline (184), as well as a platelet count $< 50 \times 10^9/L$, were considered to be specific adverse events. The relationship between individual AUC_{0-24} and lactate concentrations (peak and final levels) was also

evaluated. Considering that lactates were drawn using a capillary method, a level > 3.3 mmol/L was considered elevated.

4.4 Results

4.4.1 Patients' characteristics

A total of 26 infants were included. The median (range) PNA, GA and WT were 24 days (8-88), 27 weeks (25-36) and 1423g (810-3256), respectively (Table 4-2). Twenty-three patients (88%) were < 34 weeks GA at birth, and 58% (15/26) were males. The median (range) AST, ALT and SCR values were 48 IU/L (18-350), 24 IU/L (6-224) and 28.5 µmol/L (5.7-86). The median (range) number of AST, ALT and SCR values collected for each patient was 1 (0-5), 1 (0-5) and 2 (0-4), respectively. The proportion of infants with at least one value of ALT, AST and SCR available for analysis was 20 (77%), 20 (77%), and 23 (88%), respectively. The median linezolid dose was 10 mg/kg (8.1-15) given every 8h in 18 infants (69%) or every 12h in 1 infant (4%). Seven infants (27%) received linezolid both every 8h and 12h due to dosing interval adjustments following TDM. The median duration of treatment was 13 days (2-45). A total of 78 plasma PK samples were collected, with a median of 3 samples (1-7) per patient. All patients had positive cultures for CoNS. The median PNA at first positive culture was 20.5 days (0-80). One patient had positive cultures of endotracheal aspirates while the remaining had positive blood cultures (25/26). Of those 25 infants with BSI, 24 (96%) had a subsequent negative blood culture, and 1 died with a persistent bacteremia. The infant with positive endotracheal aspirates did not have subsequent cultures but showed clinical improvement under linezolid treatment. When excluding this last infant with uncured infection, the median duration of BSI was 5 days (1-32). Linezolid MICs for CoNS were determined in 19 infants (73%). The MIC₅₀ and MIC₉₀ were 1 mg/L, with a range of MICs from 0.25 to 2 mg/L. Four (15%) infants died during hospitalization. Two (8%) infants died during linezolid treatment: one death attributed to CoNS septic shock combined with severe pulmonary hypertension and one to an intraventricular hemorrhage.

Table 4-2. Clinical characteristics

Patients' characteristics	Median (range)* N=26
Male, n (%)	15 (58)
Gestational age (weeks)	27 (25-36)
Birth weight (g)	835 (510-2240)
Postnatal age (days)	24 (8-88)
Postmenstrual age (weeks)**	30 (26-43)
Weight*** (g)	1423 (810-3256)
Presence of a patent ductus arteriosus, n (%)	12 (50)
In-hospital death, n (%)	4 (15)
Co-medication with rifampin, n (%)	6 (23)
Linezolid dose (mg/kg/dose)	10.00 (8.07-15.00)
Dosing interval (hours)	8 (8-12)
Duration of treatment (days)	13 (2-45)

*Otherwise specified

**Postmenstrual age defined as the sum of gestational and postnatal age

***Weight on the first linezolid sample

4.4.2 Population PK model development and evaluation

A one-compartment model with an additive error component best described the data (Figures 4-1 and 4-2). PNA showed correlation with random effects of CL and resulted in a significant decrease in the OFV (Table 4-3 and Figure 4-3). No other covariates reached statistical significance. The final population PK model is shown below:

$$CL = 0.181 * \left(\frac{WT(kg)}{1.4} \right)^{0.405} * \left(\frac{PNA(years)}{0.07} \right)^{0.831}$$

Equation 4-4

$$V = 1.17 * \left(\frac{WT(kg)}{1.4} \right)^{0.801}$$

Equation 4-5

Between-subject variability was 38.3% (RSE=29.1%) for CL and was fixed to 0% for V. The interindividual variability (IIV) for V could not be accurately estimated (relative standard error [RSE] >200%), and therefore this random effect parameter was fixed to zero. The additive residual error was estimated at 1.13 mg/L (RSE=22.4; Table 4-4). The diagnostic plots and visual predictive check (VPC) indicated that the final model predicted individual concentrations adequately (Figure 4-1 and Figure 4-2). One infant had only one linezolid PK sample. When excluding this infant, the difference in the estimation of PK parameters (CL and V) and covariate effects were <5%, with the exception of WT on CL, which reached 22%.

4.4.3 Bayesian estimates of PK parameters

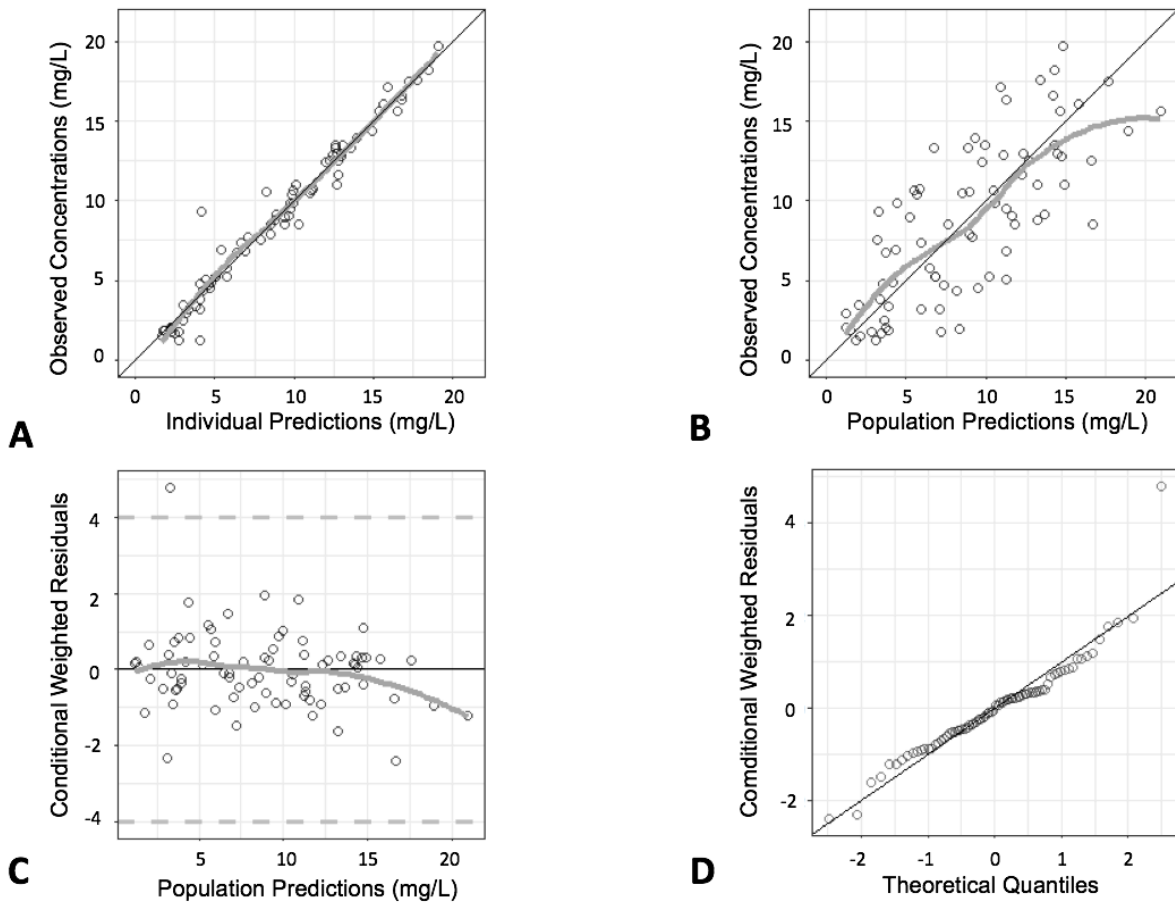
In infants < 34 weeks GA, volume of distribution was 38% higher compared with infants ≥ 34 weeks GA (median of 0.99 L/kg [0.70-1.45] vs. 0.72 L/kg [0.70-0.76]). Clearance was similar in both groups (Table 4-5).

Table 4-3. Significant steps in linezolid population pharmacokinetic model building process

Model Description	Population Model	OFV	Change in OFV from baseline
Base Model	CL=0.18*(WT/1.4) ^{0.41}	188.87	-
	V=1.17*(WT/1.4) ^{0.8}		
Step 1 (Final Model)	CL=0.18*(WT/1.4) ^{0.41} *(PNA/0.07) ^{0.831}	174.80	-14
	V=1.17*(WT/1.4) ^{0.8}		

OFV: objective function value, PNA: postnatal age (years), WT: actual weight (kg)

Figure 4-1. Final linezolid diagnostic plots



Final diagnostic plots: observed versus individual predicted concentrations (A), or population predicted concentrations (B), and conditional weighted residuals versus population predicted concentrations (C), or theoretical quantiles (D).

Figure 4-2. Visual Predictive Check for the final linezolid model

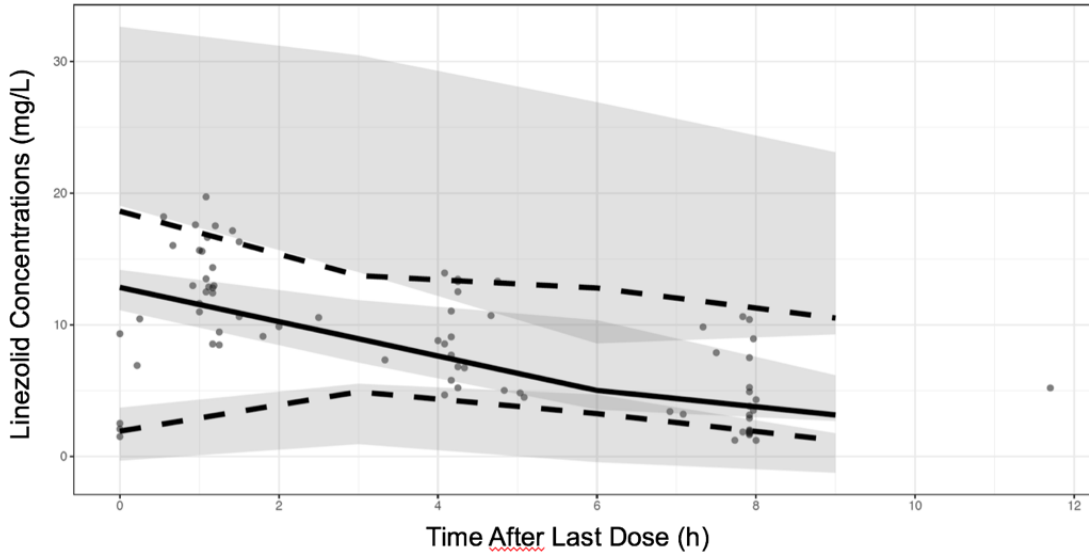


Figure 4-3. Individual Bayesian linezolid clearance estimates from the final model vs. postnatal age

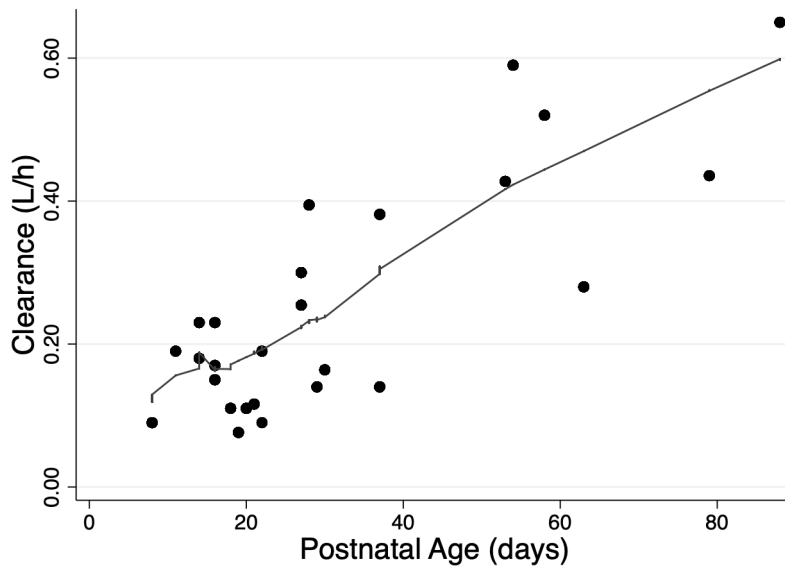


Table 4-4. Parameter estimates and bootstrap

Population PK Parameter	Point Estimates	RSE (%)	Bootstrap (N=1000)		
			2.5 th Percentile	Median	97.5 th Percentile
Typical CL value (L/h) ¹	0.18	8.7	0.15	0.18	0.22
Typical V value (L) ¹	1.17	2.6	1.10	1.17	1.22
Between subject variability for CL ²	38.30	29.1	26.99	36.50	49.54
Additive error (µg/mL)	1.13	22.4	0.59	1.09	1.55
Allometric exponent for weight on CL	0.41	72.8	-0.34	0.43	1.03
Allometric exponent for weight on V	0.80	6.6	0.68	0.80	0.92
Allometric exponent for PNA on CL	0.83	33.0	0.19	0.76	1.42

¹ Typical value for a 1.4 Kg infant

² Between subject variability for V was fixed (BSV=1)

CL: clearance, PK: pharmacokinetic, PNA: postnatal age, RSE: Residual Standard Error, V: volume of distribution

Table 4-5. Empirical Bayesian estimates

	< 34 weeks of GA N=23	≥ 34 weeks of GA N=3	p-value ²	Total N=26
Clearance¹ (L/h/Kg)	0.17 (0.07-0.31)	0.16 (0.14-0.19)	0.90	0.17 (0.07-0.31)
Volume of distribution¹ (L/Kg)	0.99 (0.70-1.45)	0.72 (0.70-0.76)	0.03	0.92 (0.70-1.45)
Half-life¹ (h)	3.44 (2.44-9.77)	2.96 (2.64-3.64)	0.28	3.42 (2.44-9.77)

¹Median (range)

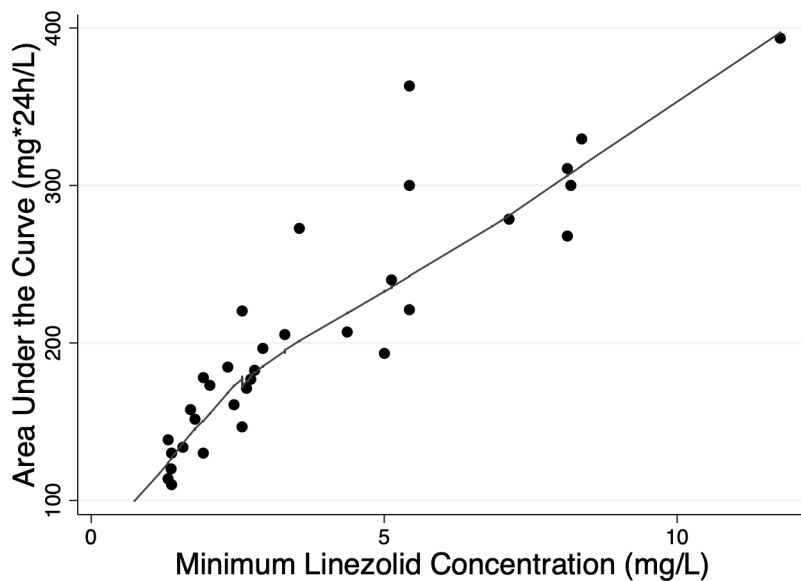
²p-value using a Wilcoxon rank-sum test

4.4.4 Dose-exposure relationship

Given a median AUC_{0-24h} of 184.6 mg*h/L (110.0-393.5) and a MIC_{50} of 1 mg/L, 100% of infants achieved an $AUC_{0-24h}/MIC > 80$. The probabilities to reach an $AUC_{0-24h}/MIC > 80$ were 100%, 69%, and 8% with MICs of 1, 2 and 4 mg/L, respectively. There was a significant correlation between AUC_{0-24h} and C_{min} , as shown in Figure 4-4 ($p < 0.05$; $r^2 = 0.80$).

AUC_{0-24h}/MIC could not be assessed in relationship with treatment success as MIC was unknown for the one infant who died with a persistent bacteremia. This patient's AUC_{0-24h} was 171.2 mg*h/L. There was no association between length of bacteremia and AUC_{0-24h} or AUC_{0-24h}/MIC .

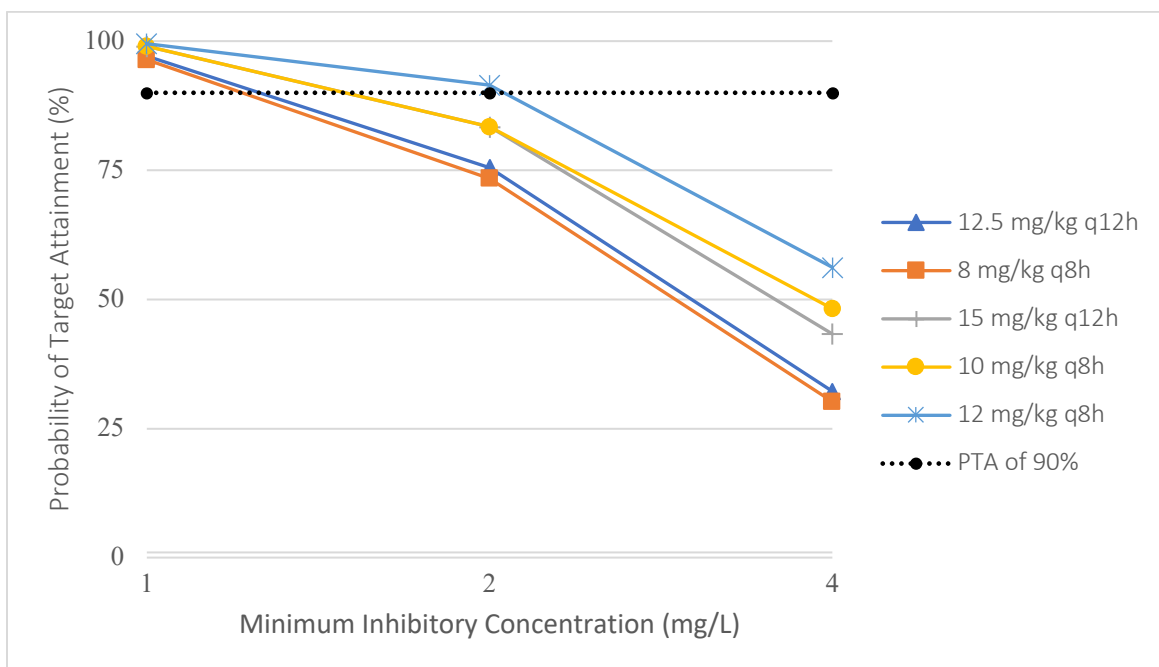
Figure 4-4. Correlation between the area under the curve and the minimal concentration



4.4.5 Simulations

The currently recommended dosage regimen of 10 mg/kg every 8h (daily dose of 30 mg/kg/day) yielded PTAs of 99%, 83%, and 43% for an MIC of 1, 2 and 4 mg/L, respectively (Figure 4-5). Lower daily doses of 24 mg/kg (8 mg/kg every 8h) or 25 mg/kg (12.5 mg/kg every 12h) reached PTAs $\geq 90\%$ for an MIC of 1 mg/L. A higher daily dose of 36 mg/kg/day (12 mg/kg every 8h) was required to reach PTAs $\geq 90\%$ at MICs ≥ 2 mg/L. None of the simulated regimens reached PTAs $\geq 90\%$ at MICs ≥ 4 mg/L.

Figure 4-5. Target attainment rates by minimum inhibitory concentrations



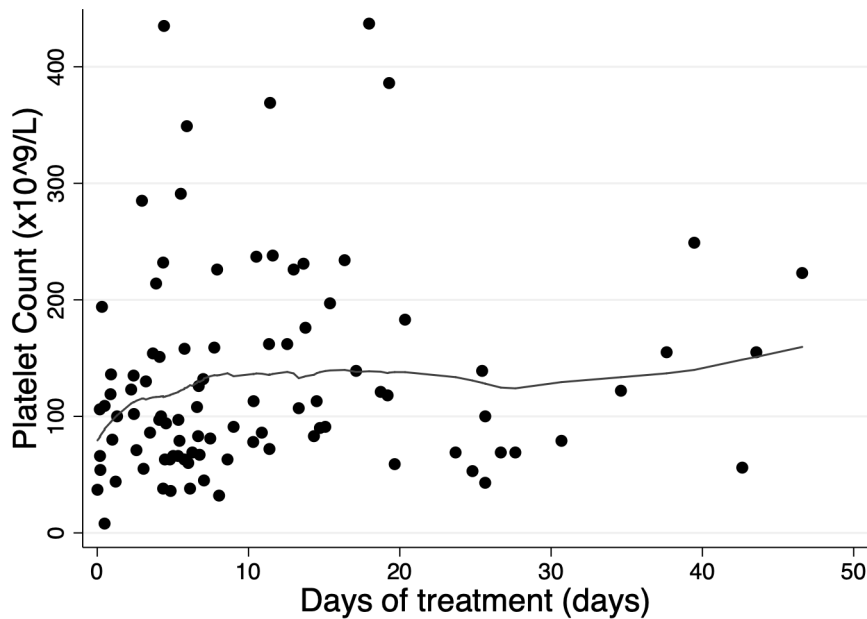
PTA: probability of target attainment

4.4.6 Safety

Overall, platelet count remained relatively stable throughout linezolid treatment course (Figure 4-6). A 30% decrease in platelet count occurred in 14 infants (53.9%). However, this effect was not sustained, and platelets returned to baseline in all infants before the end of linezolid treatment. In six patients (23%), platelet count decreased $< 50 \times 10^9/L$, and platelets returned to baseline in all infants before the end of linezolid treatment. Lactate concentrations were measured in 23 patients (88%), using capillary sampling. Median

peak lactate value was 2.4 mmol/L (1.3-9.7). In 8 infants (35%), lactates were elevated (≥ 3.3 mmol/L) at some point during linezolid treatment, reaching their highest value after a median of 14 days of treatment (1-51). Lactates returned to normal values (< 3.3 mmol/L) while pursuing linezolid treatment in all but two infants. One of them died of septic shock with a final lactate of 7.1 mmol/L, while the other one had a slightly elevated last lactate level of 3.4 mmol/L, which was not repeated by the medical team. No association was found between AUC_{0-24h} and platelet count or lactate level.

Figure 4-6. Platelet count throughout linezolid treatment



4.5 Discussion

This is the first population PK model of intravenous linezolid in premature infants. Although two-compartment models were used to describe linezolid PK in adults (192-194), it was also previously characterized using a one-compartment model in adults and children (176, 195-197), which is consistent with our results. In our population, CL increased with PNA after accounting for weight differences using an estimated exponent allometric relationship. Standard models using a fixed value of 0.75 for the allometric exponent have been described useful for scaling between adults and children, but its accuracy in predicting drug clearance in premature infants has been questioned (186, 188, 198). We therefore chose to estimate the allometric exponent for the effect of weight on CL and V, rather than fix it due to the limited age range of our population. Estimated exponents in an allometric equation based on weight describe the influences of changes in body size as well as organ maturation and ontogeny of metabolism pathways. Our estimated exponent of 0.405 for the effect of weight on CL is lower than previously suggested values in premature infants (188, 199). However, because scaling was made on our population median weight instead of a standard adult weight, and because an age-component also characterizes maturation in our final linezolid CL equation, the comparison between estimated exponents is impossible. Due to those particularities, our model applies only to a neonatal population.

PNA was the primary determinant of CL in our population, which probably reflects the maturation process of linezolid elimination pathways. Linezolid metabolism still needs to be better characterized, but according to current knowledge, it involves morpholine-ring oxidation and the potential implication of an uncharacterized cytochrome P450 enzyme or an alternative oxidative pathway. PMA was not found to be a significant covariate predicting CL. This result suggests that maturation of the metabolic pathways depends on PNA to a greater extent than gestational age. The rapid physiological changes following birth may play a significant role in this process (200).

Population estimates for linezolid CL (0.17 ± 0.17 L/h/kg and 0.16 ± 0.03 L/h/kg in infants < 34w and ≥ 34 w of GA, respectively) were 55% lower than previously published for infants (0.31 ± 0.07 L/h/kg and 0.31 ± 0.10 L/h/kg in infants < 34w and ≥ 34 w of GA, respectively) (174). When stratified by GA, individual clearances in both groups were similar, which is in agreement with published literature (Table 4-5) (174). It should be noted that very few infants were born ≥ 34 weeks of GA (3/26) and results in this age group should be interpreted with caution. Kearns et al. excluded all infants with clinically unstable organ dysfunctions (174), as opposed to no such exclusion criteria in our study. Consequently, infants could have been more severely ill in our cohort. Some level of hepatic dysfunction associated with severe illness may explain lower linezolid clearances, although no association was found between AST and ALT values and linezolid clearance. The limited number of AST and ALT values available for analysis may have precluded us to characterize any potential association. Another explanation for this CL discrepancy may be that Kearns et al. described linezolid PK after a single IV dose, while our study focused on linezolid PK at steady state. Linezolid CL was reported to be lower at steady state than following a single dose (185). It has been hypothesized that linezolid could inhibit its own metabolism through inhibition of the mitochondrial respiratory chain, resulting in a reduced CL over time (179). Although our data fitted a one-compartment model with a first-order kinetic, it is possible that the lack of samples early in the treatment course precluded us to characterize this phenomenon.

Volume of distribution was higher in infants < 34 weeks of GA, as expected due to known developmental differences between total body water as per body mass in extremely and very premature infants. V was in the upper range of previously published values (0.99 ± 0.17 L/kg and 0.72 ± 0.03 L/kg compared to 0.87 ± 0.13 L/kg and 0.65 ± 0.21 L/kg in infants < 34w and ≥ 34 w of GA, respectively) (174).

This is the first PK/PD study in premature infants reporting AUC_{0-24h}/MIC as a surrogate PD target. In our cohort, all infants successfully reached the PD target of an AUC_{0-}

$_{24h}/MIC > 80$, considering an MIC_{90} of 1 mg/L. Our observed MIC_{90} of 1 mg/L suggests that CoNS are highly susceptible to linezolid, which is consistent with previous literature (201). An American surveillance program, monitoring 60 medical centers from the United States, reported an MIC_{90} value of 1 mg/L for CoNS (201). Given this highly susceptible profile, the currently recommended dosing regimen appears adequate. Interestingly, a dosing regimen of 12.5 mg/kg every 12h (daily dose of 25 mg/kg/day) reached similar PTAs using lower daily doses and a more convenient dosing interval; which appears perfectly adapted to the high V , and reduced CL observed in our population. In cases with MICs of 2 mg/L, simulated regimens showed that higher daily doses of 35 mg/kg/day (12 mg/kg/dose every 8h) would be necessary to reach $\geq 90\%$ PTAs, using an $AUC_{0-24h}/MIC > 80$ target. Safety and efficacy of these alternative dosing regimens need to be evaluated. None of the tested regimens reached optimal PTAs at MICs of 4 mg/L, and alternative antibiotics should be considered. As previously described in the literature, there was a linear relationship between C_{min} and AUC_{0-24h} ($r^2=0.80$), allowing for a convenient target to evaluate linezolid exposure in clinical care (183, 202). No association was found between duration of bacteremia and MICs, AUC_{0-24h} , or AUC_{0-24h}/MIC . Even if blood cultures were not systematically drawn throughout the treatment course, the delay between the last positive and first negative blood culture was short with a median of 1 day (0-4). Therefore, we can assume that our estimate of the length of bacteremia is reliable.

Linezolid treatment was well tolerated in all patients. Although a significant proportion of infants showed a decrease in platelet count or an elevation in serum lactate, it was never sustained. Return to baseline or normal values were observed in all infants while pursuing linezolid treatment, except in two infants who had an elevated final lactate (one died of septic shock, and one had a very slight elevation disregarded by the medical team). No association was found between PK parameters and platelet count or lactate level. The underlying mechanisms of linezolid-associated thrombocytopenia remain unclear. Hypothetical causes include a decreased production through bone marrow suppression (166) and an immune-mediated mechanism (167). Risk factors include renal insufficiency

(197, 203-205), high linezolid trough levels (172, 183, 204) and a longer duration of treatment (≥ 14 days) (166, 206). In our population, a general trend toward an increase in the platelet count was observed throughout treatment course. This may be explained by the progressive resolution of the infection that caused initial thrombocytopenia. Linezolid-related hyperlactatemia is caused by a decreased mitochondrial activity, which resolves upon discontinuation of treatment (207, 208). Hyperlactatemia occurred in 8 infants (35%) during linezolid treatment, but was never considered related to linezolid. Different reasons may explain elevated serum lactates in our population. Infants had acute infections, and some had severe sepsis which may be associated with hyperlactatemia (209). Moreover, the capillary method that was used to draw lactate samples is associated with higher values than the reference arterial lactate levels (210). Safety assessment is, however, limited by our small sample size, the retrospective design and the lack of long-term follow-up in our study. Besides, the incidence of linezolid-associated thrombocytopenia and lactic acidosis increases with duration of treatment (> 2 weeks), while neuropathy was almost exclusively described after prolonged treatment (> 1 month) (168, 169, 211). The observed median length of treatment of 13 days might have been too short to capture those adverse events.

4.6 Conclusion

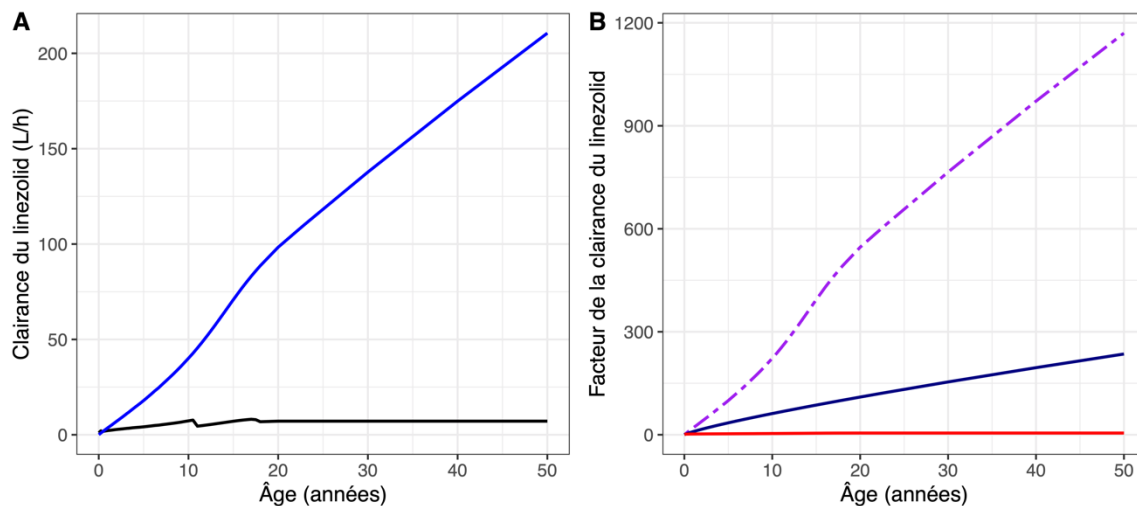
In summary, PNA was the main determinant of linezolid CL in premature infants. Further studies addressing the ontogeny of drug metabolizing pathways in premature infants are needed. The currently recommended linezolid regimens reached our PD target, considering a MIC_{90} of 1 mg/L. No significant linezolid-associated thrombocytopenia or hyperlactatemia was observed. Considering the high target achievement of the recommended dosing regimens as well as the favorable short term safety profile, our results do not support routine therapeutic monitoring. Alternative dosing regimens of 24 mg/kg/day (8 mg/kg/dose every 8h) or 25 mg/kg/day (12.5 mg/kg/dose every 12h) with $MICs \leq 1$ mg/L, and 12 mg/kg/dose every 8h with $MICs$ of 2 mg/L should be considered. These dosing strategies need to be evaluated in a prospective trial.

5 Discussion : linézolide chez le nouveau-né prématuré

5.1 Modélisation

Cette étude avait comme objectif de décrire la PK et l'innocuité du linézolide chez le nouveau-né prématuré. En utilisant des dosages effectués dans un contexte clinique, nous avons pu développer un modèle robuste qui décrit bien la PK dans notre population. Cependant, notre modèle est difficilement applicable à une population différente. En effet, nous y avons inclus le poids et l'âge du patient, que nous avons intégrés au modèle en utilisant une équation exponentielle (i.e., $CL=0,18*(WT/1,4)^{0,41}*(PNA/0,07)^{0,831}$). Selon cette équation, la CL augmenterait donc sans cesse en fonction de l'âge, tel qu'illustré dans la Figure 5-1.

Figure 5-1. Modèle final du linézolide: Application du modèle à une population adulte (A) et impact des covariables au sein du modèle (B)¹



¹Selon l'équation du modèle : $CL=0,18*(WT/1,4)^{0,41}*(PNA/0,07)^{0,831}$, où WT représente le poids en kilogramme et PNA représente l'âge en années. Graphique réalisé en utilisant les valeurs de poids pour un homme au 50^{ème} percentile pour l'âge selon les courbes de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé (212).

Figure A : CL calculée selon le modèle (bleu) et CL rapportée dans la littérature (noir) (213)

Figure B : Impacts respectifs du poids (rouge) et de l'âge sur la CL (marine) ainsi que l'effet combiné des deux covariables (violet pointillé) dans l'équation.

Cette figure permet de rapidement observer que le modèle est inadéquat dans une population autre que néonatale et mènerait à une surestimation majeure de la CL. L'exercice permet aussi d'illustrer que, dans notre modèle, le poids a un impact relativement mineur par rapport à l'âge post-natal.

Le poids est une covariable incontournable dans les modèles PK de population en pédiatrie. La meilleure façon d'intégrer cette covariable au modèle demeure par contre source de débats (198, 214). La problématique vient principalement du fait que le poids et la CL ne sont pas directement proportionnels. Ainsi, la maturation des fonctions déterminant la PK des médicaments est plus rapide que le gain pondéral chez l'enfant, avec l'atteinte de valeurs dites « matures » entre 1 et 5 ans (section 2.3). L'incorporation du poids à l'aide d'une équation linéaire peut donc entraîner une sous-estimation de la CL chez l'enfant (215). L'allométrie, qui utilise une fonction exponentielle pour décrire la relation entre le poids et les paramètres PK, est utilisée pour pallier ce problème selon l'équation 5-1 suivante :

$$\left(\frac{Poids_{Réel}}{Poids_{Standard}} \right)^{Exp}$$

Équation 5-1

Où le *poids_{réel}* représente le poids de l'enfant, le *poids_{standard}* représente le poids médian de la population (classiquement un poids adulte de 70 kg), et l'*Exp* représente l'exposant dit « allométrique ». En pédiatrie, l'utilisation d'un exposant entre 0,67 et 0,75 a longtemps été considéré comme un reflet fiable de la relation entre le poids et le métabolisme (214, 216). En pratique, cette équation corrèle bien avec le fait que les jeunes enfants ont souvent besoin de doses/kg plus élevées par rapport aux adultes. Par contre, elle ne tient pas compte de la maturation du métabolisme et de l'élimination. Ainsi, au contraire de l'enfant plus vieux, l'utilisation d'un exposant fixé à 0,75 mène à une surestimation de la CL chez le nouveau-né (217). Deux options sont possibles pour peaufiner le modèle dans ce cas. La première consiste à ajouter un facteur de maturation

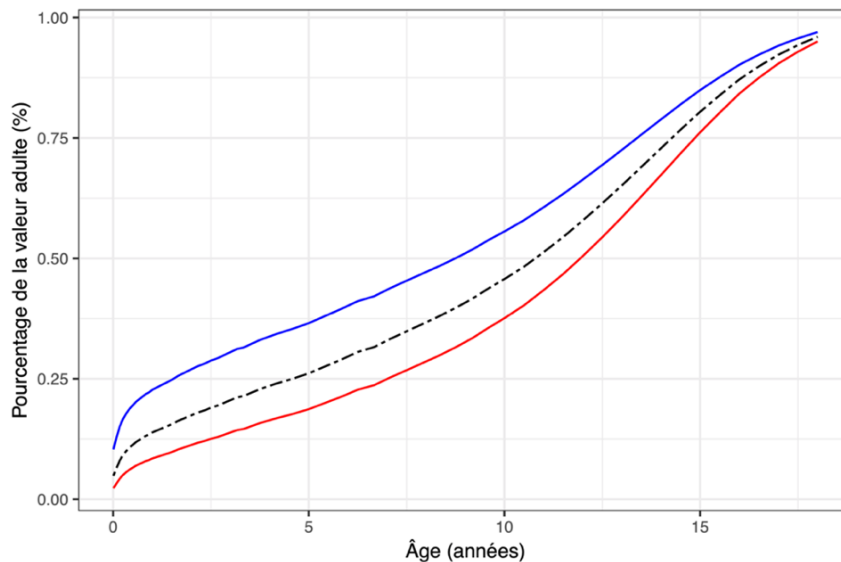
au modèle préalablement décrit, souvent à l'aide d'une équation sigmoïdale selon l'équation 5-2 suivante (216) :

$$F_{mat} = \frac{1}{1 + \left(\frac{PMA}{TM_{50}}\right)^{-HILL}}$$

Équation 5-2

Où F_{mat} représente le facteur de correction pour la maturation, PMA représente l'âge post-menstruel, TM_{50} représente l'âge où la clairance atteint 50% des valeurs adultes et $HILL$ représente la forme de l'équation sigmoïdale. La seconde option consiste à estimer l'exposant allométrique afin que celui-ci reflète la maturation des voies du métabolisme (186, 188, 218). Ainsi, chez le nouveau-né et le très jeune enfant, un exposant allométrique plus élevé entre 1 et 1,25 est souvent approprié (186, 188) (Figure 5-2).

Figure 5-2. Effets de l'allométrisation du poids sur la CL en fonction de l'âge



Effet du poids selon l'équation $(WT/70)^{exp}$, où WT représente le poids en kg, et exp représente l'exposant allométrique fixé à 0,75 (ligne bleue), 1 (ligne noire pointillée) et 1,25 (ligne rouge).

Aucune des deux méthodes n'a été démontrée supérieure à l'autre (198). Dans notre modèle, nous avons préféré le modèle utilisant un exposant allométrique estimé pour sa simplicité. L'exposant allométrique qui convenait le mieux était 0,41, valeur largement inférieure à celles décrites chez les nouveau-nés (186, 188). Le facteur principal qui explique cette discordance est l'utilisation dans notre modèle d'un exposant allométrique estimé, qui prend en compte à la fois le poids et la maturation du métabolisme, en combinaison avec l'âge, lequel corrèle également avec la maturation du métabolisme. La combinaison de ces deux covariables rend difficile l'interprétation de chaque composante du modèle de façon isolée. Autrement dit, autant la covariable « poids » que la covariable « âge » sont des reflets de la maturation. Cette combinaison correspondait au meilleur modèle dans notre cohorte, mais ce modèle est difficilement extrapolable à d'autres populations. Une taille d'échantillon plus grande, et d'autant plus si notre cohorte représentait un plus grand spectre d'âge du prématuré au jeune enfant, aurait pu nous aider à mieux discriminer la contribution relative du poids et de la maturation dans l'augmentation progressive de la CL.

Une autre particularité de notre modèle est l'utilisation du poids médian de notre population comme poids de référence (i.e., « poids standard » dans l'équation 5-1). Il nous semblait plus logique d'utiliser la médiane de notre population car celle-ci est très éloignée des valeurs de références usuelles adultes (1,4 kg vs. 70 kg) et que notre objectif était de créer un modèle valide dans la population néonatale avant tout. Tel que démontré par Goulooze et al., l'utilisation d'une valeur de référence éloignée de la population étudiée entraîne une diminution de la *précision* dans l'estimation de la CL_{pop} , qui représente la CL pour un individu ayant un poids équivalent au poids de référence. Par contre, l'utilisation d'un poids de référence de 70 kg est tout de même une approche valide car la valeur prédictive du modèle est maintenue peu importe la valeur de référence utilisée (217, 219). Dans le cas d'un exposant allométrique estimé, la valeur de l'exposant ne change pas en fonction du poids de référence utilisé, mais le coefficient est cependant modifié. Par exemple, selon notre équation

$(CL=0.18*(WT/1,4)^{0,41}*(PNA/0,07)^{0,831})$, l'utilisation d'un poids de référence de 70 kg modifierait le coefficient de 1 à 0,2 pour un patient de 1,4 kg, avec un exposant stable à 0,41. En revanche, l'utilisation d'un poids de référence de 70 kg a l'avantage de permettre une comparaison facile et rapide avec la population adulte.

Notre étude était la première étude PK de population du linézolide chez le nouveau-né prématuré. Depuis sa publication, une seule étude incluant des nouveau-nés a été publiée (175). Celle-ci inclut 112 enfants, et étudie une population plus hétérogène que la nôtre, du nouveau-né de 10 jours de vie à l'enfant de 12 ans, mais exclut cependant les prématurés qui représentaient la population cible de notre étude. Le modèle final développé dans cette étude est un modèle à un compartiment qui inclut le poids comme covariable déterminante de la CL et du V et le taux de filtration glomérulaire estimé comme covariable de la CL. Tel que mentionné dans notre manuscrit, le linézolide est métabolisé par oxydation via des voies indépendantes du CYP450. Environ 30% du linézolide est éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Bien que nous n'ayons pas pu identifier l'impact de la filtration glomérulaire dans notre étude, il est probable que cette dernière ait également joué un rôle dans notre cohorte. Le très jeune âge de notre population, où l'évaluation de la fonction rénale est extrêmement difficile (220, 221), a potentiellement limité nos tentatives de le décrire avec précision. En effet, la créatinine sérique, dont nous avons d'ailleurs évalué l'impact mais qui n'était pas significatif dans notre étude, dépend de la masse musculaire, laquelle est moindre chez le prématuré. Les valeurs de la créatinine sérique ne sont également pas fiables au cours de la première semaine de vie car celle-ci reflète alors principalement les valeurs maternelles. Finalement, il existe des données suggérant que la créatinine soit en partie réabsorbée par les tubules rénaux chez le prématuré, ce qui pourrait compliquer l'interprétation de cette valeur qui se veut un reflet, bien qu'imparfait, de la filtration glomérulaire. En revanche, il est possible que la covariable d'âge dans notre modèle capture également l'effet de l'amélioration progressive des fonctions rénales et hépatiques avec la résolution du sepsis. La résolution progressive de l'état septique pourrait également contribuer à

expliquer pourquoi l'âge post-natal était un meilleur reflet de la CL que l'âge post-menstruel dans notre cohorte.

L'amélioration de la fonction hépatique a également été proposée comme covariable modulant la CL du linézolide. Dans une étude récente incluant 63 enfants admis aux soins intensifs pédiatriques avec un sepsis confirmé à staphylocoque, la valeur de l'aspartate aminotransférase (AST) a été combinée au poids pour caractériser la CL (222). Bien que les valeurs d'AST dans ce modèle soient probablement un corollaire de la résolution progressive de l'infection et de l'état inflammatoire, l'AST n'est pas une enzyme propre au foie et ne représente pas l'atteinte hépatique de façon fiable (223). Nous avons également utilisé les valeurs d'AST et d'alanine aminotransférase (ALT) dans notre étude comme marqueurs de l'atteinte hépatique, malgré leurs limitations. Il aurait été possible de plutôt évaluer l'impact des marqueurs inflammatoire ou des atteintes d'organes, tel que précédemment décrit par Vet et al. (106). Cette approche aurait été intéressante car elle aurait potentiellement permis de mieux identifier les patients avec une atteinte significative des voies du métabolisme par rapport aux marqueurs hépatiques couramment utilisés (AST, ALT, et bilirubine). En effet, dans l'étude de Vet et al., les patients ayant au moins une dysfonction d'organe significative ou une augmentation de la protéine C réactive avaient une diminution de leur métabolisme hépatique malgré une fonction hépatique adéquate selon les valeurs des tests de laboratoires usuels. Toutefois, cette méthode a le désavantage d'utiliser des marqueurs indirects de la fonction hépatique, lesquels ne permettent pas de caractériser avec précision l'impact isolé d'une dysfonction hépatique sur les paramètres PK et peut inclure l'effet d'autres facteurs.

5.2 Efficacité et innocuité

L'objectif ultime des études PK est d'améliorer l'efficacité et l'innocuité des posologies utilisées. Selon notre étude, les dosages couramment utilisés de 10 mg/kg/dose administré toutes les 8 heures étaient efficaces contre les staphylocoques à coagulase négative avec une CMI ≤ 1 mg/L, ce qui représente la CMI₉₀ dans notre population

canadienne. Des résultats similaires ont été démontrés chez les enfants plus âgés (175, 222). L'innocuité du linézolide a toutefois été remise en question dans une étude multicentrique récente (224). Dans cette étude rétrospective comparant le devenir de nouveau-nés prématurés avec un sepsis à staphylocoque à coagulase négative ayant reçu de la vancomycine par rapport à ceux ayant reçu du linézolide, l'administration de linézolide était associée à une mortalité plus élevée. Cette apparente augmentation de la mortalité est possiblement causée par un biais de sélection secondaire au devis rétrospectif de l'étude. En effet, les nouveau-nés qui ont reçu du linézolide au cours de l'étude recevaient davantage de vasopresseurs et de transfusions sanguines par rapport à ceux ayant reçu de la vancomycine. De plus, le linézolide était majoritairement administré en deuxième ligne de traitement, à la suite d'un échec à la vancomycine. Bien que les auteurs aient tenté d'ajuster leur modèle en fonction de la sévérité de la maladie, il est possible que le modèle n'identifiât pas de façon précise les sujets avec une atteinte plus sévère. Il demeure judicieux d'être vigilant par rapport aux effets secondaires potentiels du linézolide et davantage d'études sont nécessaires pour en confirmer l'innocuité dans la population néonatale.

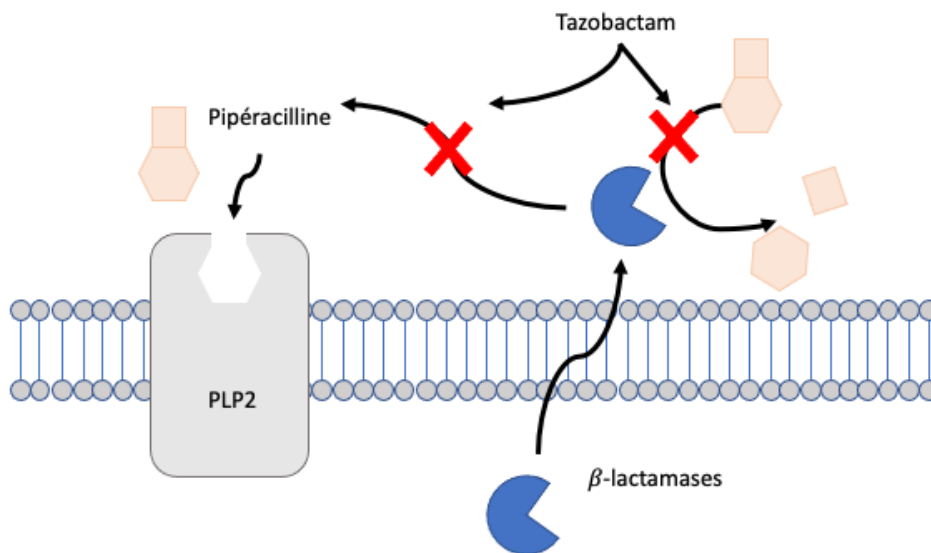
6 Les infusions prolongées de pipéracilline-tazobactam en pédiatrie

6.1 La pipéracilline-tazobactam

6.1.1 Description

La pipéracilline-tazobactam (TZP) est une combinaison de deux antibiotiques : La pipéracilline est une pénicilline alors que le tazobactam est un inhibiteur des β -lactamases (Figure 6-1). L'effet antibactérien de la TZP dépend principalement de la pipéracilline. Celle-ci se lie aux protéines liant la pénicilline (PLP2) et inhibe par le fait même la synthèse du peptidoglycan nécessaire à la synthèse de la paroi bactérienne. Tel que mentionné précédemment, les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries qui métabolisent les β -lactamines, comme la pipéracilline, et empêchent ainsi l'antibiotique d'agir. La production de β -lactamases est un mécanisme de résistance fréquemment rencontré, particulièrement chez les bactéries à Gram négatifs. Le tazobactam, en inhibant à son tour l'effet des β -lactamases, permet à la pipéracilline d'exercer son effet.

Figure 6-1. Mécanisme d'action du pipéracilline-tazobactam



La pipéracilline se lie à la protéine liant la pénicilline (PLP2), alors que le tazobactam empêche l'inactivation de la pénicilline par les β -lactamases.

PLP2 : protéine liant la pénicilline de type 2

6.1.2 Utilisation et innocuité

La TZP est un antibiotique à large spectre, efficace tant contre les bactéries à Gram positif que négatif. Il s'agit d'un choix de première ligne en cas de suspicion d'infection acquise en milieu hospitalier, en pédiatrie comme en adulte. L'administration de TZP est généralement bien tolérée, mais peut parfois s'associer à des cytopénies (225, 226), ainsi qu'à de la fièvre isolée ou faisant partie d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (227-229). Plusieurs études ont également décrit une association entre la TZP et une élévation de la créatinine sérique, qui est un marqueur de la fonction rénale, et ce particulièrement lorsqu'il est administré en combinaison avec la vancomycine (230-235). Une IRA peut également survenir avec l'administration concomitante d'autres pénicillines et de vancomycine (236), ce qui laisse croire qu'une interaction entre les deux molécules puisse expliquer cet effet secondaire. Une diminution de l'élimination rénale de la vancomycine menant à l'accumulation de cette dernière a d'ailleurs été proposé comme mécanisme causal. La toxicité rénale associée au TZP administré de façon isolée est moins bien décrite, mais demeure possible. En effet, bien que la signification clinique de cette trouvaille demeure incertaine, une augmentation de la créatinine sérique durant le traitement par TZP a été observée à plusieurs reprises (237-239). La survenue d'une néphrite interstitielle est l'une des hypothèses la plus souvent avancée pour expliquer la néphrotoxicité du TZP, bien qu'elle ne soit habituellement pas recherchée ni prouvée dans les études disponibles.

6.1.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la TZP a été décrite tant en pédiatrie que chez l'adulte (Tableau 6-1). La TZP est administrée le plus souvent par voie intraveineuse, mais elle peut aussi être administrée par voie intramusculaire, avec une F entre 70 et 85%. La pipéracilline et le tazobactam sont tous deux faiblement liés aux protéines, avec un pourcentage de liaison autour de 30% pour les deux composantes. Le V de la pipéracilline est plus élevé chez le jeune enfant que chez l'adulte et diminue de moitié entre l'âge néonatal et adulte (0,42 L/kg vs. 0,24 L/kg). Toutefois, un V plus élevé d'environ 0,5 L/kg

a été décrit chez des enfants sévèrement malades admis aux soins intensifs pédiatriques (240). La majorité de la pipéracilline (68%) et du tazobactam (80%) est éliminée sous forme inchangée via les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire mais une petite partie de la pipéracilline est métabolisée en desethylpipéracilline (métabolite actif) alors que le tazobactam est faiblement métabolisé en un métabolite inactif (M1). En pédiatrie, la CL de la pipéracilline augmente avec l'âge avec une demi-vie qui passe d'une médiane de 3,5 heures chez le nouveau-né à environ une heure chez l'adulte.

Tableau 6-1. Paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline-tazobactam en fonction de l'âge

Âge	Pipéracilline		Tazobactam	
	CL (L/h/kg)	V (L/kg)	CL (L/h/kg)	V (L/kg)
< 2 mois (241)	0,08	0,42	0,09	0,57
2-5 mois (242)	0,20	0,37	0,20	0,43
6 mois – 6 ans (240, 242)	0,28 - 0,33	0,36 – 0,51	0,29 – 0,33	0,38 – 0,42
6 – 12 ans (242, 243)	0,20 – 0,35	0,36 – 0,41	0,37	0,40
Adolescents et adultes (244)	0,18 - 0,22	0,21 – 0,25	0,18 -0,22	0,21 – 0,24

6.2 Les infusions prolongées d'antibiotiques

6.2.1 Principes de base

La TZP est un antibiotique temps-dépendant, c'est-à-dire que son efficacité dépend de la fraction du temps où les concentrations libres sont au-delà d'un seuil déterminé. En pédiatrie, la cible PK/PD la plus souvent utilisée est $f_T > CMI > 50\%$ de l'intervalle de dosage (240, 243, 245, 246). Cette cible provient d'études microbiologiques et cliniques et a été associée à une bonne cure clinique chez les patients souffrant d'une infection légère à modéré, telle que l'otite moyenne aigue (58). Cependant, des études récentes

en milieu de soins intensifs adultes ont montrées qu'une cible plus élevée où les concentrations libres demeurent supérieures à la CMI pour l'entièreté de l'intervalle de dosage ($fT > CMI = 100\%$) était associée à des issues cliniques plus favorables (247-249). Pour obtenir des concentrations supérieures à la CMI de façon stable, des infusions prolongées, voire même des infusions continues, peuvent être utilisées (Figure 6-2).

Figure 6-2. Effet de différentes durées d'infusion sur les concentrations plasmatiques en fonction du temps

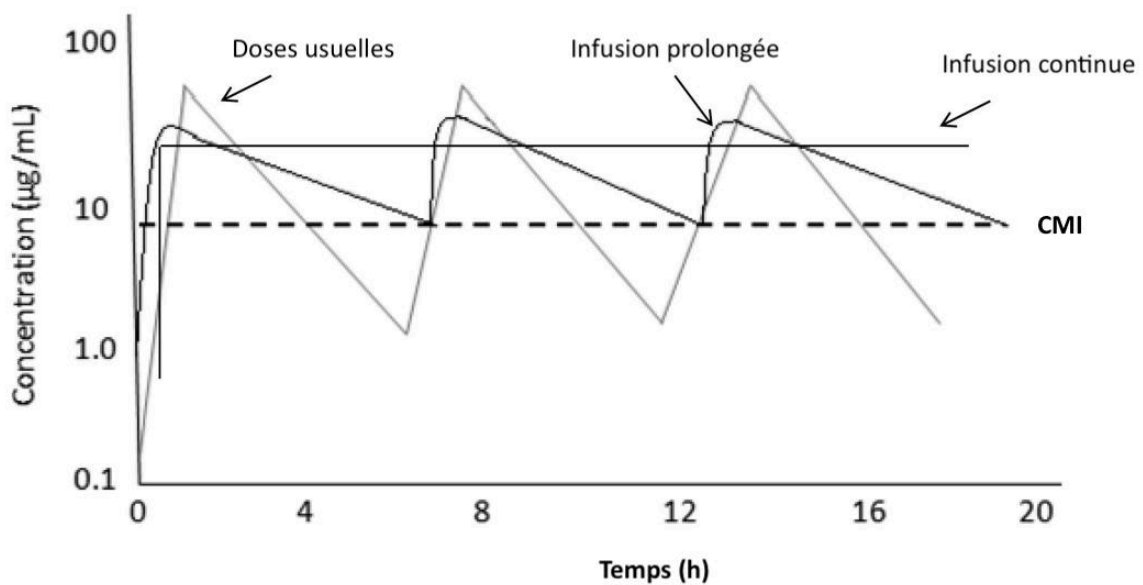


Figure adaptée de Tamma et al. (60) avec permission.

Les infusions prolongées et continues permettent de maintenir les concentrations supérieures à la CMI pour une période de temps plus prolongée.

CMI : concentration minimale inhibitrice

6.2.2 Évidences chez l'adulte

Les infusions prolongées de TZP ont été bien étudiées chez l'adulte, où elles ont été corrélées avec une diminution de la mortalité et une amélioration des issues cliniques (250-254), en plus d'une diminution des coûts (255, 256). Pour ces raisons, l'utilisation d'infusions prolongées de β -lactamines est maintenant recommandée dans le plus récent guide international de prise en charge du sepsis chez l'adulte (*Surviving Sepsis Campaign*

2021) (257). Les infusions prolongées sont habituellement administrées sur une durée de trois à quatre heures. Peu d'études comparent l'efficacité des infusions prolongées par rapport aux infusions continues, mais il ne semble pas y avoir de bénéfices cliniques aux infusions continues selon les données disponibles (258).

6.2.3 Évidences chez l'enfant

Chez le nourrisson de moins de deux mois, il a été démontré que les durées d'infusion habituelles de 30 minutes permettent d'atteindre une exposition adéquate (241). Par contre, avant notre étude, seulement une étude prospective évaluait l'impact des infusions prolongées de TZP en pédiatrie (246). Il s'agit d'une étude PK prospective où 12 enfants (âgés d'un à neuf ans) admis aux soins intensifs pédiatriques ont reçu du TZP à raison de 100 mg/kg/dose administré sur quatre heures, avec un intervalle de dosage de huit heures. Des dosages plasmatiques de pipéracilline et de tazobactam (six prélèvements/patient) ont été effectués et ont permis de développer deux modèles PK de population. Des simulations basées sur le modèle final de la pipéracilline ont montrées que des infusions prolongées pouvaient être bénéfiques avec des pathogènes ayant des CMI ≥ 16 mg/L, quoique non nécessaires avec une CMI de 16 mg/L car des intervalles de dosage de six heures (80 mg/kg/dose) permettaient également d'atteindre la cible PK/PD utilisée ($fT > CMI > 50\%$). Toutefois, l'étude comporte d'importantes limitations, incluant notamment la petite taille de l'échantillon étudié.

Cette étude évaluait la capacité de différentes posologies d'atteindre la cible PK/PD en considérant des CMI allant jusqu'à 64 mg/L. Pour traiter une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, une CMI à 16 mg/L représente la limite supérieure de CMI où la TZP est fréquemment utilisée étant donné qu'il s'agit du seuil de sensibilité (≤ 16 mg/L) déterminé par les agences américaine et européenne et du seuil de résistance (> 16 mg/L) déterminé par l'EUCAST. Le CLSI américain a cependant déterminé une zone intermédiaire entre 32 mg/L et 64 mg/L où des doses augmentées pourraient être

efficaces. Il est donc d'intérêt d'évaluer la capacité de différentes posologies de TZP de traiter des infections causées par des souches ayant des CMI supérieures à 16 mg/L.

6.2.4 Notre étude

Devant le peu de données en pédiatrie, l'objectif de notre étude était donc d'établir si les infusions prolongées de TZP étaient nécessaires chez les enfants de deux mois à six ans pour atteindre les cibles PK/PD préalablement décrites dans la littérature ($fT > CMI > 50\%$ et $fT > CMT = 100\%$), et d'identifier les doses nécessaires si tel était le cas. Nous souhaitons également évaluer la faisabilité et l'innocuité des infusions prolongées dans une population vaste (N planifié=141, Tableau 6-2) et diversifiée (trois unités de recrutement : soins intensifs pédiatriques, hémato-oncologie et pédiatrie/chirurgie générale; en plus d'une cohorte avec insuffisance rénale).

Tableau 6-2. Enrôlement planifié

Populations	Groupes d'âge					
	Fonction rénale normale				Insuffisance rénale aigue	Total
	2 à 5 mois	6 à 11 mois	12 à 23 mois	2 à 6 ans	2 mois à 6 ans	
Pédiatrie et chirurgie générale	7	7	7	16	10	47
Soins intensifs	7	7	7	16	10	47
Hématologie-oncologie	7	7	7	16	10	47
Total	21	21	21	48	30	141

Plusieurs schémas posologiques utilisant des infusions prolongées ont été proposés dans la littérature, basés sur des simulations (240, 243, 245, 246, 259). Par contre, ceux-ci n'ont pas été évalués prospectivement, en plus de ne pas être adaptés aux différents groupes d'âges proposés dans notre étude. Afin de déterminer les doses à utiliser dans notre étude prospective, nous avons donc effectué nos propres simulations, en nous basant sur les données PK du TZP établies dans différents groupes d'âges (242).

Le prochain manuscrit (deuxième manuscrit) détaille donc les résultats de notre étude de simulation PK, alors que le manuscrit suivant (troisième manuscrit) détaille les résultats de notre étude PK prospective.

7 Manuscrit n°2: DOSE-EXPOSURE SIMULATION FOR PIPERACILLIN-TAZOBACTAM DOSING STRATEGIES IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN

Céline Thibault, MD^{1,2,5}, Nastya Kassir, PharmD, PhD, FCP³, Yves Théorêt, PhD^{2,5}, France Varin, BPharm, MSc⁴, Catherine Litalien, MD^{1,2,5}, Julie Autmizguine, MD, MHS^{1,2,5}

¹Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

²Clinical Pharmacology Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

³Certara Strategic Consulting, Montreal, Canada

⁴Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

⁵Departement of Pharmacology and Physiology, University of Montréal, Montreal, Canada

Corresponding Author:

Julie Autmizguine, MD MHS

CHU Sainte-Justine

3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Qc, Canada

H3T 1C5

Running Head: Extended Piperacillin-Tazobactam Infusions in Children

Statut actuel: **publié** dans le *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* (260)

PMID: 28873292, **DOI:** 10.22374/1710-6222.24.1.3.3.

7.1 Abstract

Background: Extended piperacillin-tazobactam (TZP) infusions have been associated with favorable outcomes. There are currently no pediatric dosing recommendations.

Objective: To determine appropriate TZP dosing strategies in children 2 months to 6 years according to age and different minimal inhibitory concentrations (MICs).

Methods: Age and weight were simulated for 1000 children. *Post-hoc* pharmacokinetic parameter estimates were generated using published clearance and volume of distribution data. For different dosing regimens, we estimated the probability of target attainment (PTA) over a range of MICs from 4 to 128 mg/L. Our main pharmacodynamic (PD) target was defined as free piperacillin concentrations above the MIC for $\geq 50\%$ of the dosing interval. A PTA $\geq 90\%$ was defined as optimal.

Results: PTA decreased as MIC and age increased. In all age groups, standard dosing regimens (240-300 mg/kg/day, 0.5h infusions) failed to reach PTAs $\geq 90\%$ at MICs ≥ 16 mg/L. Standard 0.5h infusions reached PTAs $\geq 90\%$ at MICs up to 8 mg/L in infants > 2 to 6 months. No 0.5h infusion reached PTAs $\geq 90\%$ for MICs ≥ 4 mg/L in children > 6 months. While none of the tested regimens were optimal at MICs > 16 mg/L in children > 6 months, 100 mg/kg/dose every 6h as a 3h infusion reached PD target at MICs of 32 mg/L in infants > 2 to 6 months.

Conclusion: Up to MICs of 16 mg/L, 90 mg/kg/dose every 8h as a 2h infusion in infants > 2 to 6 months and 100 mg/kg/dose every 8h as a 4h infusion in children > 6 months to 6 years achieved PTAs $\geq 90\%$.

7.2 Introduction

Sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality in children (20, 22), with a mortality rate ranging from 4 to 14% in children from the industrialized world (22, 24, 25). In the United States, with a population-based incidence of 0.89 per 1000 children, sepsis imposes a substantial burden on healthcare costs with national estimates of \$4.8 billion annually (20). Treatment largely depends on prompt administration of an effective antimicrobial therapy (209).

Given its wide antimicrobial spectrum, piperacillin-tazobactam (TZP) is commonly used in children as an empiric treatment for serious infections in settings where resistance to common first-line antimicrobials has emerged (261, 262). The most common indications for TZP in pediatrics include hospital-acquired infections, pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis, intra-abdominal infections, and fever with neutropenia. Similar to other beta-lactams, TZP exerts bactericidal activity in a time-dependent manner. The amount of time that free drug concentration remains above the minimum inhibitory concentration ($fT > MIC$) is the surrogate pharmacodynamic (PD) parameter that best correlates with its efficacy (263, 264). Attainment of the PD target becomes more challenging as antimicrobial susceptibility decreases, resulting in higher MICs (265, 266). Consequently, there is a need to find alternative therapeutic strategies in infants and children at risk of more resistant pathogens, especially with the lack of novel antibiotics approved for pediatric use. One of the proposed alternative strategies includes prolonging TZP infusion (267, 268). In adults, TZP extended infusion increases PD target attainment rate (247, 267, 269, 270), and has been inconsistently associated with improved clinical outcome (250, 256, 270-272). Extended TZP infusions studies in children are limited and mostly include dose-exposure simulations based on pharmacokinetic (PK) models developed in clinical trials with short infusions (240, 241, 243, 245). In one recent PK study a TZP PK model was developed in 12 critically ill children who received 4h infusions of TZP every 8h (246). Monte Carlo simulations based on this PK model suggest improvement of PD target attainment with longer TZP infusion times for susceptible

bacteria with MICs ≥ 16 mg/L. However, due to limited data regarding the use of prolonged infusions of TZP in children, there are currently no precise pediatric dosing recommendations taking age and MIC into account. Our study aimed to determine an alternative TZP dosing strategy in infants and children > 2 months to 6 years according to increasing MICs. This represents a preliminary step for a prospective population PK study aimed to determine optimal dosing regimens.

7.3 Methods

7.3.1 Study design

A virtual pediatric population was created by simulating weight and age distributions by sex. Simulations were based on hypothetical pediatric populations generated using the distribution of body weight reported in the WHO growth charts (212) and generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS). Two age groups were defined (> 2-6 months, > 6 months-6 years).

7.3.2 Pharmacokinetic Simulation Analysis

PK parameters were estimated for each virtual child based on published clearance (CL) and volume of distribution (V) data, with a set inter-individual variability of 50% for both CL and V (Table 7-1) (242). Data used for the > 6 months to 6 years age group were calculated by combining published data in infants 6 to 23 months and 2 to 5 years, because there was no significant difference in CL and V between those two age groups (242). Piperacillin concentrations were analyzed by applying a one-compartment model using non-linear mixed effect (Phoenix-NLME® and Trial Simulator®) (241). Based on individual CL and V, steady state plasma piperacillin concentrations were then predicted every 15 minutes over the dosing interval, for 30 simulated TZP dosing regimens ranging from 240 to 400 mg/kg/day given every 4 to 8 hours as 0.5, 2, 3, and 4 hour infusions (i.e. half of the dosing interval) (Table 7-2). A maximum daily dose of 400 mg/kg/day was used based on the recommended standard dosing range (182) .

Table 7-1. Published piperacillin pharmacokinetic parameters in infants and children aged 2 months to 6 years¹

Pharmacokinetic Parameter	2-5 months (Mean ± SD) N=12	6 months – 5 years (Mean ± SD) N=24
CL (L/h/Kg)	0.20 ± 0.05	0.31 ± 0.1
V (L/kg)	0.37 ± 0.1	0.36 ± 0.1

¹ Adapted from Reed et al. (242)

Table 7-2. Simulated piperacillin-tazobactam dosing regimens

Dosing (mg/kg/dose)	Daily dosing (mg/kg/day)	Dosing Interval (h)	Duration of Infusion (h)
80	240	8	0.5, 2, 3, 4
90	270	8	0.5, 2, 3, 4
50	300	4	0.5, 2
75	300	6	0.5, 2, 3
100	300	8	0.5, 2, 3, 4
80	320	6	0.5, 2, 3
90	360	6	0.5, 2, 3
130	390	8	0.5, 2, 3, 4
100	400	6	0.5, 2, 3

Given that TZP dosing recommendations are based on the piperacillin component, we defined our surrogate PD efficacy target as $fT > MIC \geq 50\%$ of the dosing interval, for the steady-state free piperacillin concentration (58, 264). Additionally, we also used $fT > MIC = 100\%$ of the dosing interval as a secondary PD target. Free piperacillin concentration was calculated as 70% of total predicted concentration (273). $fT > MIC$ was estimated over a range of MICs from 4 to 128 mg/L. An a priori probability of target attainment (PTA) of 90% was considered optimal. The suggested regimens were selected according to their capacity to reach PTAs $\geq 90\%$ for susceptible bacteria (ie. strains with piperacillin MICs ≤ 16 mg/L (274)) using minimal doses and infusion time.

7.4 Results

Our study population included 1,000 virtual infants and children (Table 7-3). For each age group, Figures 7-1, 7-2, 7-3, and 7-4 illustrate PTAs of currently recommended dosing regimens (Table 7-4) and the minimum daily dosing and infusion time achieving optimal PTAs at MICs of 16 mg/L for every tested dosing interval (every 4, 6 and 8 hours) using $fT > MIC \geq 50\%$ and $fT > MIC = 100\%$ of the dosing interval. Overall, PTA decreased as MIC and age increased, and none of the tested dosing regimen did achieve the $fT > MIC = 100\%$ target.

Table 7-3. Baseline characteristics of simulated cohorts*

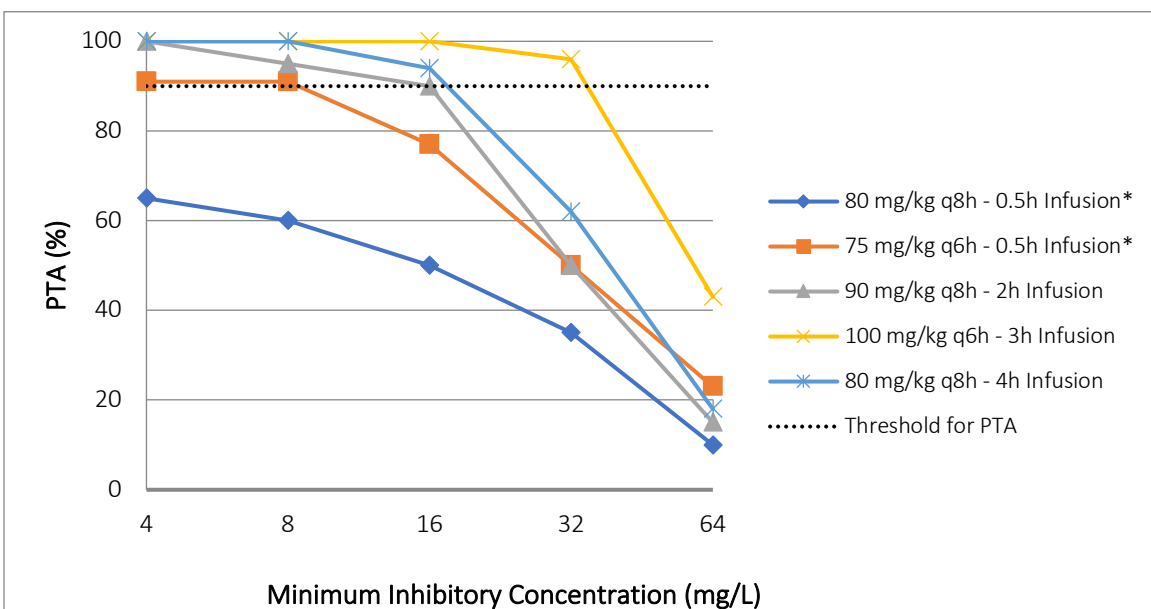
Patients' characteristics	> 2 to 6 months (N=300)	> 6 months to 6 years (N=750)	Total (N=1000)
Age¹ (y)	0.36 (0.17-0.50)	3.81 (0.51-6.98)	2.73 (0.17-6.98)
Weight¹ (kg)	5.64 (3.52-9.83)	17.31 (5.15-60.43)	14.47 (3.52-60.43)

*Median (range)

Table 7-4. Recommended dosing regimens

Reference	Age Group	Daily Dose (mg/kg/day)	Time Interval Between Doses (h)
Pediatric and Neonatal Dosage Handbook (182) Red Book (275)	2-< 9 months	240	8
	≥ 9 months	300	8
Sanford (276)	> 28 days	300	6

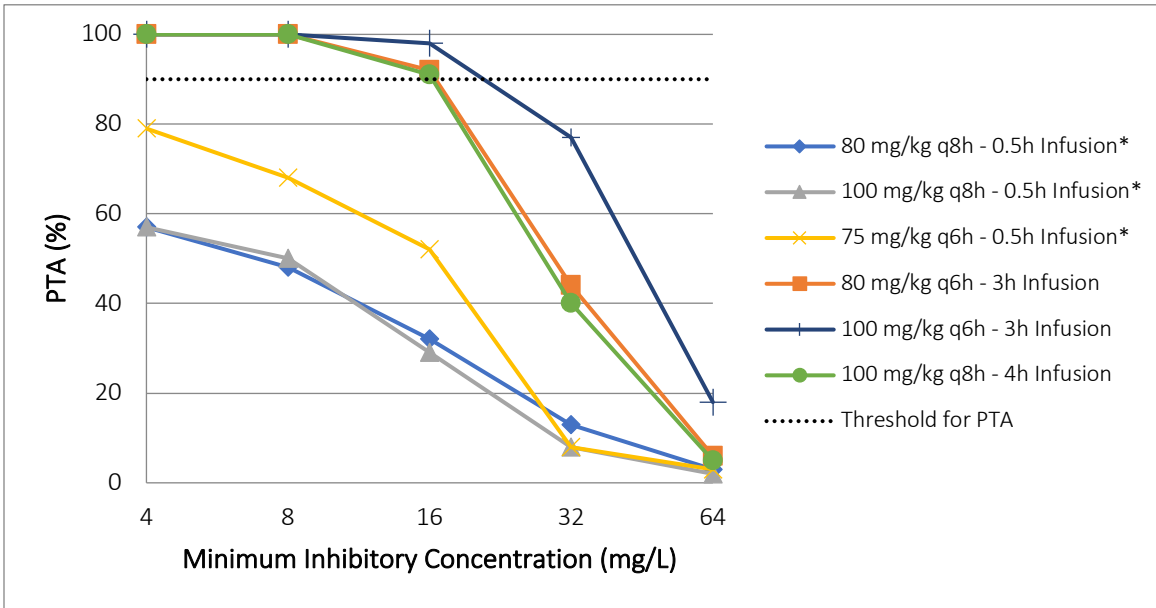
Figure 7-1. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations ≥ 50% of the dosing interval in infants > 2-6 months



*Standard recommended regimens

PTA: Probability of Target Attainment

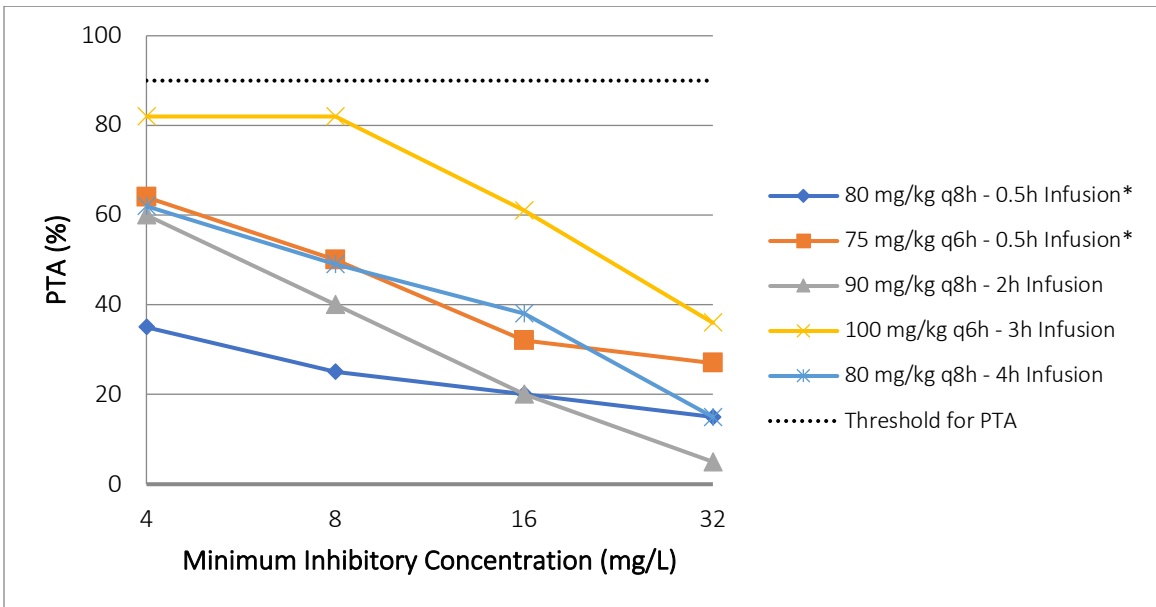
Figure 7-2. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations $\geq 50\%$ of the dosing interval in infants > 6 months-6 years



*Standard recommended regimens

PTA: Probability of Target Attainment

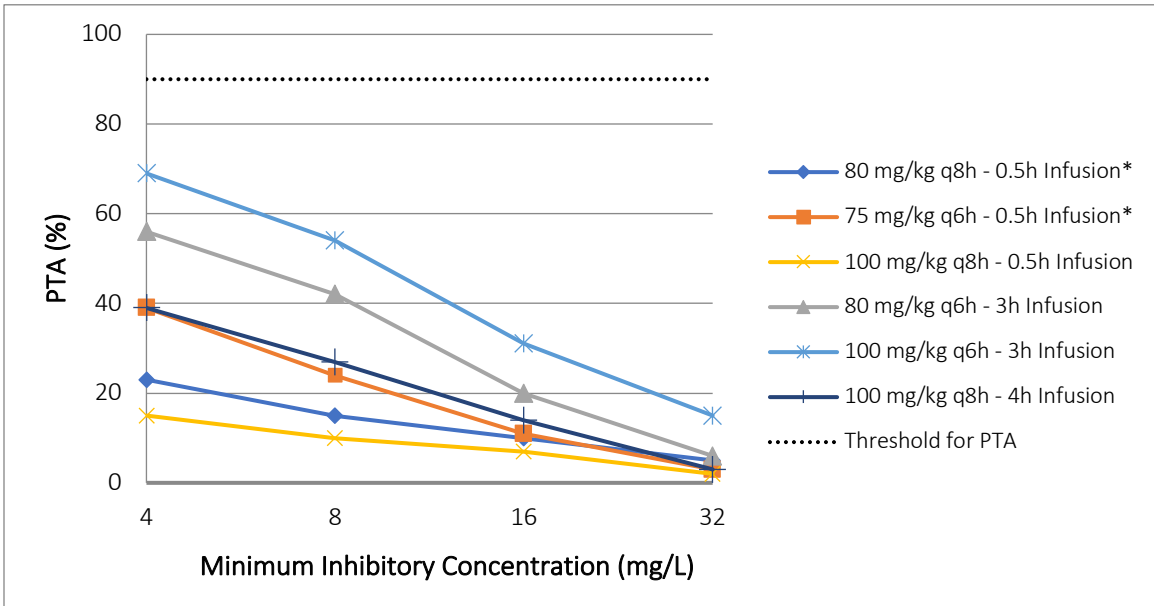
Figure 7-3. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations = 100% of the dosing interval in infants > 2-6 months



*Standard recommended regimens

PTA: Probability of Target Attainment

Figure 7-4. Probability of target attainment for free piperacillin concentrations = 100% of the dosing interval in infants > 6 months-6 years



*Standard recommended regimens

PTA: Probability of Target Attainment

In infants >2 to 6 months, standard 0.5h infusions reached optimal PTAs up to MICs of 8 mg/L (90mg/kg/dose every 6h and every 8h; 75 mg/kg/dose every 6h, and 130 mg/kg/dose every 8h). More specifically, the recommended dosing regimen of 75 mg/kg/dose every 6 hours infused over 0.5h (300 mg/kg/day) (276) had PTAs of 91%, 91% and 77% against bacteria with MICs of 4, 8 and 16 mg/L, respectively. The alternate recommended dose of 80 mg/kg/dose every 8 hours infused over 0.5h (240 mg/kg/day) (182, 275) had PTAs of 65%, 60% and 50% against bacteria with MICs of 4, 8 and 16 mg/L, respectively. For the same daily dose of 240 mg/kg/day, an infusion time of 4h (80 mg/kg/dose every 8h infused over 4h; daily infusion time of 12h) was required to reach a PTA \geq 90% at a MIC of 16 mg/L. The minimum daily infusion time to reach PTAs \geq 90% at a MIC of 16 mg/L was 6 hours (90 mg/kg/dose every 8h over 2h infusion; 270 mg/kg/day; 90% PTA). At a MIC of 32 mg/L, the only dosing regimen reaching PTAs \geq 90% was 100 mg/kg/dose every 6h as a 3h infusion (400 mg/kg/day; 96% PTA).

In children > 6 months to 6 years, none of the tested regimens infused over 0.5h reached $\geq 90\%$ PTA at MICs of 4 mg/L. In this age group, the recommended dose of 75 mg/kg/dose every 6 hours infused over 0.5h (300 mg/kg/day) (276) achieved surrogate PD target of 79%, 68% and 52% at MICs of 4, 8 and 16 mg/L, respectively. The alternate recommended dosing regimen in infants < 9m of 80 mg/kg/dose every 8 hours (182, 275) reached PTAs of 57%, 48% and 32% over the same range of MICs, respectively. A dose of 100 mg/kg/dose every 8 hours infused over 0.5h (300 mg/kg/day), as recommended for infants and children > 9 months (182, 275), reached PTAs of 57%, 50% and 29% at MICs of 4, 8 and 16 mg/L, respectively. The same daily dose (300 mg/kg/day) had to be infused over 4 hours (100 mg/kg/dose every 8h) to reach PTAs $\geq 90\%$ at MICs up to 16 mg/L. The minimum daily infusion time to reach PTAs $\geq 90\%$ at a MIC of 16 mg/L was 12 hours (80 mg/kg/dose every 6h over 3h infusion; 320 mg/kg/day; 92% PTA). None of the simulated dosing regimen reached PTAs at MICs > 16 mg/L in this age group.

7.5 Discussion

To our knowledge, this is the first study to evaluate various dosing regimens in a broad population of simulated infants and children representative of what is seen in pediatric hospitals. Results showed that simulated extended infusions were associated with higher PTAs in infants and children from 2 months to 6 years. The benefit of extended infusions in terms of higher target attainment rates was more significant after 6 months of age. Given a standard maximum dose of 400 mg/kg/day, none of the routinely used 0.5h infusion regimens reached $fT > MIC \geq 50\%$ of the dosing interval at MICs > 8mg/L for infants 2 to 6 months and at MICs ≥ 4 mg/L for older children.

Gram-negative bacteria are frequently implicated in severe infections. A retrospective study of 321 children in septic shock recently showed that Gram-negative bacteria represent 32% of the isolated organisms (24). *Escherichia coli* was among the three most frequent bacteria isolated, and *Pseudomonas aeruginosa* was the 5th most frequent. TZP remains an excellent choice for empiric therapy of acute infections, given its broad

spectrum, and a susceptibility rate of 98% for *E. coli* and 93% for *Pseudomonas* (277). However, TZP efficacy decreases as bacteria MIC increases. Empiric therapy should therefore take into account local susceptibility patterns as well as suspected causative organisms. In a study collecting susceptibility data in 15 Canadian hospitals (1 pediatric hospital and 10 hospitals treating infants and children), the 90th percentile of MICs (MIC₉₀) was 4 mg/L for *E. coli*, 16 mg/L for extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *E. coli*, and reaching 64 mg/L for *Pseudomonas* (277). According to clinical breakpoints for piperacillin, enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* are susceptible when MIC \leq 16 mg/L (274). In our opinion, appropriate dosing regimens should therefore achieve effective TZP exposure for MICs up to 16 mg/mL, using the smallest possible doses and infusion time.

In infants > 2 to 6 months of age, two dosing regimens were closely considered as the most appropriate; while the 90 mg/kg/dose every 8h infused over 2h represented a 13% increase in the daily dose compared with the 80 mg/kg/dose every 8h over 4h (270 vs. 240 mg/kg/day), the daily infusion time was 50% lower (6 vs. 12h). Given the significantly shorter daily infusion time, the 90 mg/kg/dose every 8h infused over 2h was preferred in this age group. In the older age group, 100 mg/kg/dose every 8h infused over 4h (300 mg/kg/day) fulfilled our criteria for the most appropriate dosing regimen. Recommended dosing regimens used in routine care (75 to 100 mg/kg/dose every 6 or 8 hours) were not optimal at MICs > 8 mg/L for infants > 2 to 6 months of age, and \geq 4 mg/L for children older than 6 months of age. More frequent dosing (every 4h) with standard 0.5h infusions did not reach optimal PTAs at MICs of 16 mg/L. For bacteria with MICs > 16 mg/L, 100 mg/kg/dose every 6h as a 3h infusion (400 mg/kg/day) reached the surrogate PD target in infants > 2 to 6 months at MICs of 32 mg/L. In children older than 6 months, none of the simulated dosing regimens reached optimal PTAs at MICs > 16mg/L. Therapeutic possibilities may then include higher daily doses, continuous infusion, or the use of an alternative antibiotic (124, 278).

Although our suggested dosing regimens require prolonged infusion times, no change in the standard dilution (200 mg/mL) of the TZP IV solution is theoretically needed. Consequently, our suggested regimens do not necessarily imply an increase in daily total fluid intake (TFI). However, feasibility needs to be evaluated, especially in young infants for whom further dilution may be required to ensure a minimum volume. Hypothetically, further dilution of the TZP IV solution may be obtained to ensure a conservative minimal infusion rate of 10 mL/h. This could represent up to 60 mL/day (90 mg/kg/dose every 8 hours; 2h infusion) in infants > 2 to 6 months, and 120 mL/day (100 mg/kg/day every 8 hours; 4h infusion) in children > 6 months. These volumes represent 17% and 23% of recommended TFI in infants of 2 and 6 months of age (279), respectively, using the lowest weights included in our study. The need for such dilution will have to be evaluated prospectively, where other factors should be taken into account including the remainder IV fluid intake, and drug compatibilities. Moreover, the minimum accepted rate to keep a patent vein varies between institutions.

Our findings on higher PTAs with extended infusions are in agreement with published literature in children and adults (240, 243, 245, 246, 268-270, 280). The only pediatric clinical trial using intermittent extended TZP infusions was performed in 12 critically ill children (1 to 9 years of age) (246). Their PK simulations based on a population PK model derived using 4h infusions suggest higher PTAs compared to our results. According to this previous study, standard 0.5h infusion time and extended infusion times were equivalent for MICs \leq 8mg/L. They used a clearance (CL) of 0.22 ± 0.07 L/h/kg, which is in the lower range of those used in the present study, and a larger volume of distribution (V) of 0.43 ± 0.16 L/kg. This divergence may be explained by a difference in the population characteristics, as they enrolled exclusively critically ill children hospitalized in intensive care unit. Some level of undetected renal dysfunction due to underlying conditions in the critically ill population may also explain a longer $fT > MIC$.

A second simulation study with 5000 critically ill children 9 months to 6 years used a larger V (0.511 ± 0.366 L/kg) and a similar CL (0.299 L/h/kg) to the one used in our study (240). According to their data, only 400 mg/kg/day in continuous infusion or 100 mg/kg/dose infused over 3h, every 6h (400 mg/kg/day) achieved acceptable PTAs at a MIC of 16 mg/L. These regimens lead to a higher total dose of TZP compared to the one we recommend and thus potentially more adverse effects and toxicity. A continuous infusion implies a near exclusive occupation of a venous access for the duration of the antibiotic treatment, which can be an issue in infants with limited venous access. Our suggested regimens would possibly have achieved satisfying PTAs according to their PK model, but they were not among their simulated regimens.

As opposed to previous studies, we divided our population in different age groups. As previously established, piperacillin PK differs in young children, reaching adult PK behaviour by 2 years of age (242). A slower elimination rate before this age results in higher concentrations throughout the dosing interval. The exact age at which an extended infusion may be beneficial is not well documented in the literature. However, dose-exposure simulations suggest that extended infusion does not provide additional benefit in infants < 2 months, who were consequently excluded from the present study (241). Both Nichols et al. and Cies et al. extrapolated their data from a small sample size (12 and 13 patients respectively), with very few patients < 2 years of age (240, 246). Our data showed that TZP extended infusions are beneficial to infants as young as 2 months old when targeting bacteria with high MICs (MICs > 8mg/L).

Some limitations should be considered in the interpretation of our results. It should first be mentioned that plasmatic concentrations were the only PD target used and results may not be applicable to other penetration sites. Although TZP PK has been well described in pediatrics, there is no available population PK model in infants and children 2 months to 1 year of age. We therefore had to rely on the only published PK parameters specific to our age groups, which were determined using 0.5h infusions (242). Moreover, various

underlying conditions were not taken into account. These limitations may have resulted in imprecise concentration predictions. For example, a state of inflammation such as seen in septic shock may increase TZP volume of distribution and renal clearance, and thus decrease initial plasmatic concentrations (240, 281, 282). On the contrary, renal failure may decrease TZP clearances and thus increase plasmatic concentrations. Despite these limitations, this study was a preliminary step to inform dosing in an ongoing prospective clinical trial (NCT #32987). The objective of this PK trial is to develop a population PK model for TZP and therefore determine optimal dosing regimens in three subpopulations of infants and children 2 months to 6 years old with normal kidney function: 1) general pediatric/surgery, 2) hemato-oncology, 3) critical care. The safety and feasibility of extended-infusion regimens will also be described. TZP extended infusions have been associated with lower mortality rates and higher clinical cure rates (250, 253, 271), although inconsistently (256, 283, 284). This study was not designed to evaluate clinical outcomes. A prospective study comparing clinical outcomes between extended versus standard infusions is needed in children.

In conclusion, given a maximum daily dose of 400 mg/kg/day, simulated standard infusions of 0.5 h were insufficient to provide acceptable PTAs for infants > 2 to 6 months at MICs \geq 8mg/L and for children > 6 months to 6 years at MICs \geq 4mg/L. TZP extended infusions allowed to optimize systemic exposure. We suggest dosing regimens of 90 mg/kg/dose every 8 hours as a 2h infusion for infants > 2 months to 6 months of age and of 100 mg/kg/dose infused over 4h, every 8 hours for children > 6 months to 6 years of age. In cases of resistant bacteria, we suggest a dosing regimen of 100 mg/kg/dose every 6 hours as a 3h infusion in infants > 2 to 6 months for MICs up to 32 mg/L. These regimens need to be validated in a prospective clinical trial, and may need to be adjusted according to different factors such as inflammation and altered renal function.

8 Manuscrit n°3: POPULATION PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF PIPERACILLIN-TAZOBACTAM EXTENDED INFUSIONS IN INFANTS AND CHILDREN

Céline Thibault, MD^{1,2,3}, Jean Lavigne, MSc⁴, Catherine Litalien, MD^{1,2,3}, Nastya Kassir, PharmD, PhD, FCP⁴, Yves Théorêt, PhD^{2,3}, Julie Autmizguine, MD, MHS^{1,2,3}

¹Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

²Clinical Pharmacology Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

³Departement of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, Canada

⁴Certara Strategic Consulting, Montreal, Canada

Corresponding Authors:

Julie Autmizguine, MD MHS

CHU Sainte-Justine

3175 Ch. de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal, Qc, Canada

H3T 1C5

Céline Thibault, MD

CHU Sainte-Justine

3175 Ch. de la Côte Sainte-Catherine

Montréal, Qc, CAN

H3T 1C5

Running Head: PopPK of TZP Extended Infusions in Children

Statut actuel: **publié** dans le *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (285)

PMID: 31427292, **DOI:** 10.1128/AAC.01260-19.

8.1 Abstract

Piperacillin-tazobactam (TZP) is frequently used to treat severe hospital-acquired infections in children. We performed a single-center, pharmacokinetics (PK) trial of TZP in children 2 months to 6 years from various clinical subpopulations. Children who were on TZP per standard of care were prospectively included and assigned to receive 80 mg/kg/dose every 6h infused over 2h (ages 2 to 5 months) or 90 mg/kg/dose q8h infused over 4h (ages 6 months to 6 years). Separate population PK models were developed for piperacillin and tazobactam using nonlinear mixed-effects modeling. Optimal dosing was judged based on the ability to maintain free piperacillin concentrations above the piperacillin minimal inhibitory concentration (MIC) for Enterobacteria and *P. aeruginosa* for $\geq 50\%$ of the dosing interval. Any untoward event occurring during treatment was collected as an adverse event. A total of 79 children contributed 174 PK samples. The median (range) age and weight were 1.7 years (2 months to 6 years) and 11.4 kg (3.8 to 27.6 kg). A 2-compartment model with first-order elimination best described piperacillin and tazobactam data. Both final population PK models included weight and concomitant furosemide administration on clearance and weight on volume of the central compartment. The optimal dosing regimens in children with normal renal function, based on the piperacillin component, were 75 mg/kg/dose every 4h infused over 0.5h in infants 2 to ≤ 6 months and 130 mg/kg/dose every 8h infused over 4h in children > 6 months to 6 years against bacteria with MICs up to 16 mg/L. A total of 44 children (49%) had ≥ 1 adverse event, with 3 of these (site infiltrations) considered definitely associated with extended infusions.

8.2 Introduction

Piperacillin-tazobactam (TZP) is a combination of ureidopenicillin and a beta-lactamase inhibitor frequently used to treat severe hospital-acquired infections in infants and children. Similar to other beta-lactams, the piperacillin component exerts bactericidal activity in a time-dependent manner. Consequently, the amount of time that free piperacillin concentration remains above the minimum inhibitory concentration ($fT > MIC$) is the surrogate pharmacodynamic (PD) parameter that best correlates with efficacy (286). Optimal results are observed when $fT > MIC \geq 50\%$ (58, 263). In critically ill adults, a higher threshold of $fT > MIC = 100\%$ was correlated with greater efficacy (248, 287).

The treatment of sepsis is increasingly challenged by the emergence of bacterial resistance. As bacteria become resistant, evidenced by higher MICs, it is more difficult to achieve appropriate exposure and meet the surrogate PD target for efficacy ($fT > MIC \geq 50\%$) with traditional short infusion (0.5h). Extended TZP infusions are associated with better PD target attainment and decreased mortality (250, 252), improvement in clinical cure (253, 280, 288) and cost reductions in adults (255, 256). Data on extended infusions in children is scarce, and this alternative dosing strategy may compromise the administration of other therapies by occupying IV access for prolonged periods. This is particularly important in children with limited vascular access. Therefore, efficacy, safety, and pharmacokinetic (PK) of extended TZP infusions need to be better established.

Piperacillin and tazobactam are both eliminated by the kidneys through a combination of glomerular filtration and tubular secretion (289). These elimination pathways undergo maturation during childhood, suggesting differences in TZP drug disposition in infants and young children relatively to adults. In children, published results suggest benefits from using extended TZP infusions, but studies are mostly limited to simulation analyses in small specific populations (240, 243, 245, 259, 260, 290, 291), with only one PK study

prospectively evaluating dosing regimens with extended infusions (246). In neonates, short TZP infusions were sufficient to achieve PD target, suggesting no additional advantages of extended infusions in this population (241). The optimal dosing regimens with extended infusions and the age threshold at which those are beneficial are unknown. Our study aimed to better characterize PK and safety of TZP when administered with extended infusions in children ≥ 2 months to 6 years old and to provide dosing recommendations in this age group.

8.3 Methods

8.3.1 Design and Study Population

We conducted a single-center, open-label opportunistic PK and safety study of TZP administered per standard of care to infants and children ≥ 2 months to 6 years of age with suspected or confirmed infection. Enrollment occurred from January 2016 to December 2017. Based on available PK parameters in the literature (242) and on a previous simulation study conducted by our group (260), enrollment was stratified by 1) age group (cohort 1: ≥ 2 months to 5 months; cohort 2: ≥ 6 months to 6 years), and 2) clinical subpopulations (general pediatrics/surgery units, hematology-oncology units and pediatric intensive care unit [PICU]). Children were excluded if they had insufficient venous access to allow extended infusion, history of anaphylaxis to beta-lactams, \geq stage 2 acute kidney injury (defined as doubling of baseline serum creatinine (SCR), when available, or doubling of normal values for age (292)), chronic renal insufficiency, cystic fibrosis or if they were supported either by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or renal replacement therapy. In addition to baseline demographics, we collected results from laboratory tests if done per standard of care (e.g. complete blood count, blood urea nitrogen (BUN), SCR, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin), concomitant medication of interest (renally excreted and/or nephrotoxic: vancomycin, tacrolimus, amphotericin B, gentamicin, tobramycin, furosemide, and acyclovir) and microbiological laboratory assessments. PEdiatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) (293) and Pediatric Index of Mortality (PIM2)

(294) scores were also collected for children in the PICU. PELOD was measured on day 1 of extended TZP infusion, using the most severe values over the 24 hours. PIM2 was measured at ICU admission using the first value of each variable measured within the period of time from first contact by ICU team (either in the ICU, emergency department, hospital ward or outside hospital) to ICU admission. The CHU Sainte-Justine Institutional Review Board approved our protocol (NCT32987). Written informed consent was obtained from the parents or legal guardian of each child and oral assent was obtained from the child when ≥ 5 years old and able to understand.

8.3.2 Drug Dosing

Once the participant was enrolled, the TZP dosing regimen was adjusted to meet the study protocol: 80 mg/kg/dose every 6h infused over 2h in infants from cohort 1 (≥ 2 -5m) and 90 mg/kg/dose every 8h infused over 4h in infants and children from cohort 2 (≥ 6 m-6y). Study dosing regimens were determined following previous PK simulations using non-linear mixed effect modeling (Phoenix-NLME[®] and Trial Simulator[®]) and piperacillin clearance (CL) and volume of distribution (V) parameters from available literature (242). These dosing regimens aimed to optimize PD target achievement ($fT > MIC \geq 50\%$) for bacteria with minimum inhibitory concentrations (MIC) up to 16 mg/L, which represents piperacillin MIC for enterobacteria and *P. aeruginosa* (295, 296).

8.3.3 Sample Collection, Analytical Method and PK Analysis

A maximum of 4 PK samples per patient was collected using an opportunistic approach, where timing was dependant on standard of care laboratory assessments. Blood was collected (200 μ L of whole blood/sample) in ethylenediamine-tetra-acetic acid (EDTA) microcontainers and placed on ice for a maximum of 1 hour before processing. Plasma was then separated via centrifugation (3000 RPM for 10 minutes at 4°C) and transferred to polypropylene tubes. Plasma was frozen at -80°C freezer for a maximum of 15 months before analysis.

Piperacillin and tazobactam concentrations were quantified using validated liquid chromatography-tandem spectrometry assays. The chromatography system and mass spectrometer used were Agilent 1200 Series HPLC system and Agilent 6400 Series Triple Quadrupole, respectively. The linear concentration ranges of piperacillin and tazobactam were 0.3 to 275 mg/L and 0.1 to 32.9 mg/L, respectively. The lower limit of quantification (LLOQ) was 0.1 mg/L for both piperacillin and tazobactam. The intra-assay accuracies of the quality control samples (0.1, 0.3, 4, 160 and 400 mg/L) ranged from 96.0% to 102.0% for piperacillin and from 92.5% to 99.2% for tazobactam.

Piperacillin and tazobactam PK data were analyzed separately with nonlinear mixed-effect modeling using the software NONMEM (version 7.3). One- and two-compartment models were evaluated. The potential effects of covariates were evaluated if a relationship was first suspected based on physiological plausibility. A lognormal distribution was assumed for modeling the interindividual variabilities of the PK parameters. The relationship between interindividual variability of PK parameters and covariates was assessed using visual inspection of scatter and box plots (continuous and categorical, respectively). Body weight (WT) was assumed to be a significant covariate and was included in the model as a starting point using an exponent allometric relationship normalized on our population median WT. Both estimated and fixed (0.75 for CL and 1 for V) allometric exponents were evaluated. The following covariates were evaluated: age, sex, concomitant medications (vancomycin, tacrolimus, amphotericin B, gentamicin, tobramycin, furosemide, and acyclovir), hospitalization units, maturation (Hill equation) for renal glomerular filtration (297) and active tubular secretion (111), SCR, BUN, and albumin. The Hill equation was also evaluated using both estimated and fixed parameters (Hill coefficient and maturation half-life [TM50]) based on literature (216, 290). Inclusion of covariates in the model was performed using a stepwise forward additive approach using a p-value of 0.05 (Δ OFV=3.84 for 1 degree of freedom) and a backward elimination approach using a p-value of 0.01 (Δ OFV=6.63 for 1 degree of freedom). Missing values were imputed to be the last value carried forward. All models

were run with the first-order conditional estimation with interaction (FOCEI). The model fit was evaluated using successful minimization, goodness-of-fit plots, plausibility and precision of parameter estimates and visual predictive check (VPC).

8.3.4 Assessment of Dose-Exposure Relationship

The final piperacillin PK model was used to assess dose-exposure relationship as TZP dosing is based on the piperacillin component (298). A virtual population of 1000 children with similar baseline characteristics to our study population was used to simulate a variety of dosing regimens and measure the proportion of simulated children who achieved the PD target. Free piperacillin concentration was calculated as 70% of the total predicted concentration (289). Simulated dosing regimens ranged from 50 to 150 mg/kg/dose given every 4 to 8 hours over 0.5 to 4 hours, with a maximum total daily dose of 600 mg/kg/day (299, 300) (Table 8-1). Continuous infusions from 300 mg/kg/day to 600 mg/kg/day were also simulated. The bactericidal property of TZP is attributed to its piperacillin component, and therefore target values are based on free piperacillin concentrations and MICs refer to piperacillin (301). A $fT > MIC \geq 50\%$ was defined as the primary PD target for efficacy. Additionally, probabilities of target attainment (PTAs) were calculated for a more stringent PD target of $fT > MIC = 100\%$, as this target has been proposed in the literature and is increasingly used in critically ill patients (287). PTAs were calculated across MICs of 4 to 32 mg/L. Optimal dosing regimens were stratified by age groups and selected according to their capacity to reach $\geq 90\%$ PTA for a MIC of 16 mg/L while using minimal total daily doses and infusion time. These optimal dosing regimens were then simulated in our population to assess tazobactam exposure, based on our final tazobactam model. Free tazobactam concentration was calculated as 70% of the total predicted concentration (289).

Table 8-1. Simulated dosing regimens

Piperacillin Amount (mg/kg/dose)	Infusion time (hours)	Dosing Interval (hours)
50	0.5, 2	4
75	0.5, 2, 3	6
75	0.5, 2	4
80	0.5, 2, 3	6
80	0.5, 2, 3, 4	8
90	0.5, 2, 3	6
90	0.5, 2, 3, 4	8
100	0.5, 2, 3, 4	8
100	0.5, 2	4
100	0.5, 2, 3	6
120	0.5, 2, 3	6
130	0.5, 2, 3, 4	8
150	0.5, 2, 3	6
300	Continuous infusion	24
320	Continuous infusion	24
350	Continuous infusion	24
400	Continuous infusion	24
450	Continuous infusion	24
480	Continuous infusion	24
600	Continuous infusion	24

8.3.5 Safety

An adverse event (AE) was defined as any untoward event, regardless of relationship to study drug, which occurred more than 24h following first extended TZP infusion dose up to three days following last extended TZP infusion dose. Clinical and laboratory events were defined a priori, based on available literature (Tables 8-2 and 8-3) (302). Each AE was followed until resolution or, if ongoing, until discharge from hospital or 30 days following last extended TZP infusion dose, whichever came first.

Table 8-2. Clinical adverse and severe adverse events

	Adverse events N=89 (%)			Severe adverse events N=89 (%)		
	GP/GS	H-O	PICU	GP/GS	H-O	PICU
Drug Mediated						
<i>Infusion site infiltration</i>	2 (2%)	1 (1%)	-	-	-	-
<i>Allergic reaction</i>	-	-	1 (1%)	-	1 (1%)	-
<i>Injection site reaction</i>	1 (1%)	-	-	-	-	-
Gastroenterology						
<i>Intestinal discomfort</i>	3 (3%)	5 (6%)	1 (1%)	-	-	-
Cardiology						
<i>Prolonged QT interval</i>	-	1 (1%)	-	-	-	-
<i>1st Degree AV block</i>	-	-	1 (1%)	-	-	-
<i>Bradycardia</i>	-	1 (1%)	1 (1%)	-	-	1 (1%)
<i>Hypotension</i>	-	-	1 (1%)	-	-	-
Infectious Disease						
<i>Cellulitis</i>	-	-	-	-	-	1 (1%)
Neurologic						
<i>Delirium</i>	-	-	-	-	-	1 (1%)
Hematology						
<i>Thrombosis</i>	-	-	-	-	-	1 (1%)
<i>Neutropenia requiring G-CSF</i>	-	-	-	-	1 (1%)	1 (1%)
<i>Thrombocytopenia requiring transfusion</i>	-	-	-	-	1 (1%)	-
Respiratory						
<i>Upper airway obstruction</i>	-	-	-	-	-	3 (3%)
<i>Pleural effusion</i>	-	-	1 (1%)	-	-	-
<i>Respiratory failure</i>	-	-	-	-	-	1 (1%)

AV: atrioventricular, G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor, GP/GS: general pediatrics/general surgery, H-O: hemato-oncology, PICU: pediatric intensive care unit

Table 8-3. Laboratory adverse and severe adverse events

	Adverse events N=89 (%)				Severe adverse events N=89 (%)			
		GP/GS	H-O	PICU		GP/GS	H-O	PICU
Electrolytes	Definition				Definition			
<i>Hyponatremia (mmol/L)</i>	120-124	-	-	2 (2%)	< 120	-	-	-
<i>Hypernatremia (mmol/L)</i>	150-159	-	-	3 (3%)	> 159	-	-	-
<i>Elevated Bicarbonates (mmol/L)</i>	34-45	-	-	1 (1%)	> 45	-	-	-
Liver								
<i>Elevated AST (IU/L)</i>	200-1000	-	1 (1%)	-	> 1000	-	-	-
<i>Elevated ALT (IU/L)</i>	200-1000	-	1 (1%)	-	> 1000	-	-	-
<i>Elevated GGT (IU/L)</i>	100-125	-	-	-	> 125	-	-	3 (3%)
Hematology								
<i>Elevated Lactate (mmol/L)</i>	5-10	-	-	1 (1%)	> 10	-	-	-
<i>Eosinophilia</i>	>0.4*10 ⁹ /L	1 (1%)	-		N/A	-	-	-
<i>Neutropenia (x 10⁹/L)</i>	0.5-1.5	-	-	3 (3%)	< 0.5	-	-	-
<i>Thrombocytopenia (x 10⁹/L)</i>	50-100	1 (1%)	-		< 50	-	-	-
<i>Thrombocytosis (x 10⁹/L)</i>	450-1000	6 (7%)	-	5 (6%)	> 1000	-	-	-
<i>Anemia (x 10⁹/L)</i>	70-90	-	2 (2%)	2 (2%)	< 70	-	-	-
<i>Leucopenia (x 10⁹/L)</i>	0.5-2	-	5 (6%)		< 0.5	-	-	-
<i>Hyperleukocytosis (x 10⁹/L)</i>	30-50	-	-	1 (1%)	> 50	-	-	-
Endocrinology								
<i>Hyperglycemia (mmol/L)</i>	13.9-27.8	-	-	2 (2%)	> 27.8	-	-	-

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, GGT: gamma-glutamyl transferase, GP/GS: general pediatrics/general surgery, H-O: hemato-oncology, PICU: pediatric intensive care unit

8.4 Results

8.4.1 Study population

A total of 89 children received extended TZP infusions, with a median (range) age and WT of 1.5y (2m-6y) and 11.4 kg (3.8-27.6), respectively (Table 8-4). Distribution of children according to hospitalization units was as follows: 42 (47%) from the general pediatrics/surgery units, 19 (21%) from the hematology-oncology units and 28 (31%) from the PICU. The median duration of treatment with extended TZP infusions was 3.4 days (0-15). Microbiology cultures were sent in 80 (90%) children, and 32 (36%) children had at least one positive culture. The main foci of infection were intraabdominal (27%), respiratory (22%) and urinary tract (22%) and the most commonly isolated pathogen were *Staphylococcus aureus* (28%), *Enterobacter cloacae* (25%) and *Klebsiella species* (25%).

Table 8-4. Clinical characteristics

Patients' characteristics	All children Median (range) ¹ N=89	Children with PK samples ² Median (range) ¹ N=79
Male, n (%)	51 (57)	43 (54)
Caucasian, n (%)	78 (88)	69 (87)
Age (y)	1.5 (0.2-6.3)	1.7 (0.2-6.3)
Age groups, n (%)		
≥ 2-5m	15 (17)	13 (16)
≥ 6m-6y	74 (83)	66 (84)
Weight (kg)	11.4 (3.8-27.6)	11.4 (3.8-27.6)
Hospitalization unit, n (%)		
General Pediatrics/Surgery	42 (47)	35 (44)
Hematology-Oncology	19 (21)	18 (23)
PICU	28 (32)	26 (33)
PICU scores ³		
PIM2	2.6 (0.2-60)	2.6 (0.2-60)
PELOD	1.5 (0-41)	2 (0-41)
Duration of TZP extended-infusion treatment (days)	3.4 (0-14.7)	3.7 (0-14.7)
Co-medication, n (%)		
Furosemide	22 (25)	20 (25)
Vancomycin	17 (19)	13 (16)
Tobramycin	25 (28)	23 (29)
Peak serum creatinine value (µmol/L)	38 (21-69)	38 (21-69)

¹Otherwise specified

²Subjects with at least one PK sample collected

³N=28 in all children; N=26 in children with PK samples

PELOD: pediatric logistic organ dysfunction, PICU: pediatric intensive care unit, PIM2: pediatric index of mortality 2, PK: pharmacokinetics, TZP: piperacillin-tazobactam

8.4.2 PK specimens

Of the 89 children enrolled, 79 (89%) had PK samples, with a median of 2 (1-4) PK samples per subject. TZP was discontinued before PK samples were collected in 10 (11%) children. A total of 174 PK samples were collected, with 9 (5%) and 11 (6%) samples below quantification limit (BQL) for piperacillin and tazobactam, respectively. BQL samples were excluded from analysis.

8.4.3 Piperacillin population PK model

A two-compartment PK model with first-order elimination fitted the data well (Figure 8-1). Saturable elimination was evaluated using a Michaelis-Menten equation and resulted in a similar objective function value (OFV) compared with a first-order elimination. Estimated allometric exponents resulted in a better fit to characterize body WT in relationship to PK parameters and were estimated at 1.40 for CL and intercompartmental clearance (Q) and 1.26 for the central (V_c) and peripheral (V_p) volumes of distribution (Table 8-5). After accounting for WT, the concomitant administration of furosemide (as a dichotomous variable) on CL resulted in a significant reduction in the OFV (Table 8-5). No other covariates reached statistical significance. Thus, the final model included WT and concomitant furosemide administration for CL and WT only for V_c, V_p, and Q (Tables 8-5 and 8-6). Between-subject variability (BSV) was 46% for CL and was fixed to 0 for V_c, V_p and Q as it could not be precisely estimated (failed to converge, unsuccessful covariance step or high shrinkage). A proportional residual error model characterized unexplained residual variability and was estimated at 46%. Diagnostic plots, bootstraps, and VPC showed a good fit for the final model with underprediction for piperacillin concentrations > 100 mg/L (Table 8-5, Figures 8-2 and 8-3).

Figure 8-1. Piperacillin (A) and tazobactam (B) concentrations vs. time

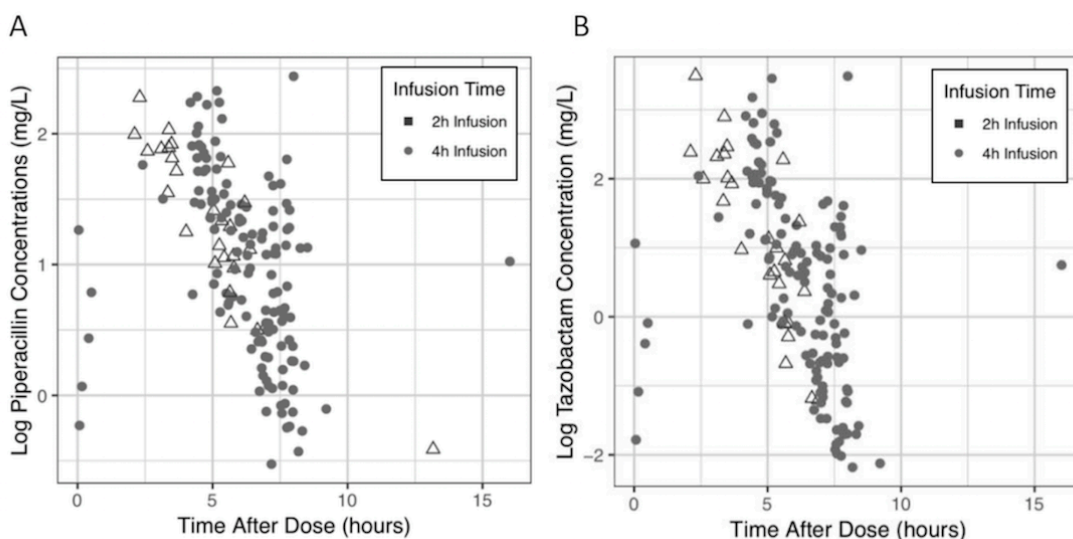


Table 8-5. Final piperacillin model and bootstrap

	Final Model				Bootstrap Analysis (N=1000)		
	Point Estimate	RSE (%)	95% CI	Shrinkage (%)	2.5 th percentile	Median	97.5 th percentile
Typical Value							
CL (L/h)	3.92	17.4	2.58-5.26	-	2.74	3.72	5.35
Vc (L)	4.87	27.2	2.28-7.46	-	2.47	4.35	8.24
Q (L/h)	0.25	86.2	-0.17-0.68	-	0.05	0.21	1.24
Vp (L)	0.49	47.9	0.03-0.95	-	0.19	0.66	8.46
Covariate effect							
Weight on CL and Q (exponent)	1.40	13.2	1.03-1.76	-	0.95	1.36	1.78
Furosemide on CL	-0.28	97.7	-0.83-0.26	-	-0.64	-0.29	-0.06
Weight on Vc and Vp (exponent)	1.26	23.4	0.68-1.84	-	0.32	1.16	1.95
Variance Model							
IIV (CL)	0.44	17.6	0.29-0.59	4.8	0.27	0.42	0.57
IIV (Vc)	-	-	-	-	-	-	-
IIV (Q)	-	-	-	-	-	-	-
IIV (Vp)	-	-	-	-	-	-	-
Proportional Error	0.46	10.5	0.37-0.56	15	0.36	0.45	0.53

CL: clearance, IIV: interindividual variability, Q: intercompartmental clearance, RSE: residual standard error, Vc: volume of distribution of the central compartment, Vp: volume of distribution of the peripheral compartment

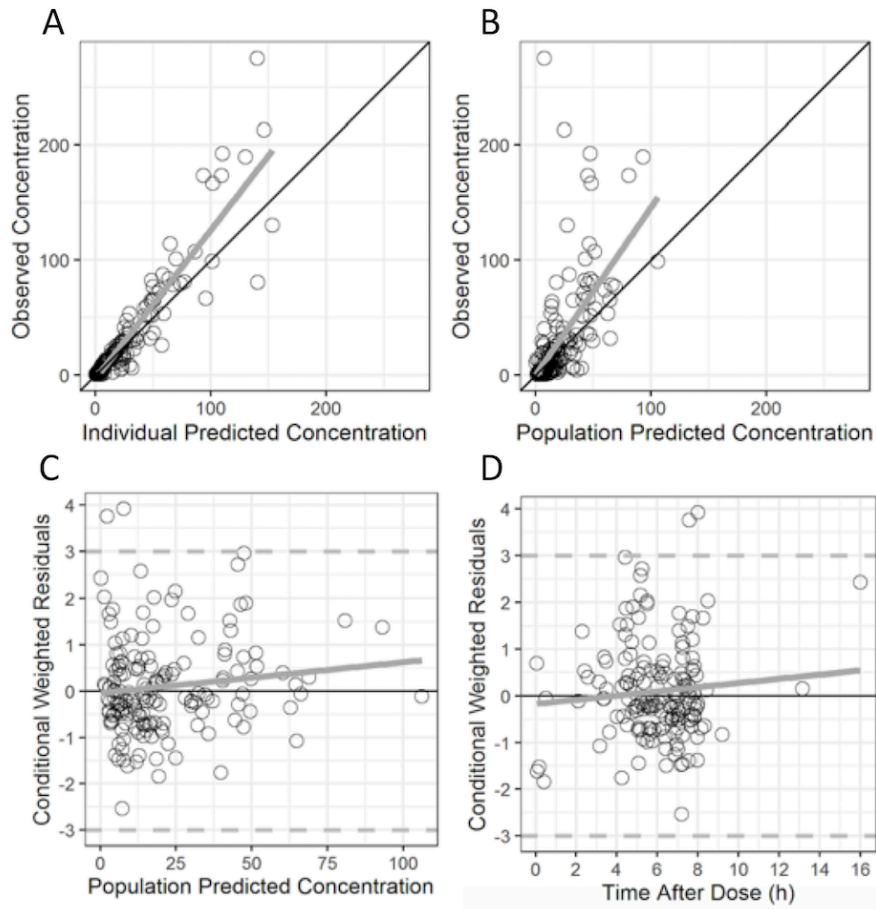
Table 8-6. Piperacillin model progression

Description	Population Model	OFV	ΔOFV
Univariate Analysis			
Base Model	CL=3.78*(WT/11.4) ^{1.48} ; Vc=4.99*(WT/11.4) ^{1.31} Q=0.27*(WT/11.4) ^{1.48} ; Vp=0.52*(WT/11.4) ^{1.31}	3226	.
Hospitalization Unit ¹ on CL	CL=3.77*(WT/11.4) ^{1.42} if unit=1 CL=3.77*(WT/11.4) ^{1.42} *e ^{0.15} if unit=2 CL=3.77*(WT/11.4) ^{1.42} *e ^{-0.19} if unit=3 Vc=4.93*(WT/11.4) ^{1.35} ; Q=0.21*(WT/11.4) ^{1.42} Vp=0.47*(WT/11.4) ^{1.35}	3222	-4
Furosemide on CL	CL=3.92*(WT/11.4) ^{1.40} *e ^{-0.28} if furosemide Vc=4.87*(WT/11.4) ^{1.26} ; Q=0.25*(WT/11.4) ^{1.40} Vp=0.49*(WT/11.4) ^{1.26}	3216	-10
Hospitalization Unit ¹ on Vc	CL=3.53*(WT/11.4) ^{1.46} if unit=1 CL=3.53*(WT/11.4) ^{1.46} *e ^{-0.7} if unit=2 CL=3.53*(WT/11.4) ^{1.46} *e ^{0.4} if unit=3 Vc=4.00*(WT/11.4) ^{1.40} ; Q=0.25*(WT/11.4) ^{1.46} Vp=0.48*(WT/11.4) ^{1.40}	3222	-4
Multivariate Analysis, Step 1			
Furosemide on CL and Albumin on Vc	CL=3.76*(WT/11.4) ^{1.39} *e ^{-0.28} if furosemide Vc=4.30*(WT/11.4) ^{1.29} *(ALB/29) ^{-1.52} Q=0.43*(WT/11.4) ^{1.39} ; Vp=0.57*(WT/11.4) ^{1.29}	3212	-4
Backward Elimination, Step 1			
Albumin on Vc Backward Drop of Furosemide	CL=3.64*(WT/11.4) ^{1.46} Vc=4.47*(WT/11.4) ^{1.32} *(ALB/29) ^{-1.31} Q=0.36*(WT/11.4) ^{1.46} ; Vp=0.61*(WT/11.4) ^{1.32}	3223	+11
Furosemide on CL Backward Drop of Albumin	CL=3.92*(WT/11.4) ^{1.40} *e ^{-0.28} if furosemide Vc=4.87*(WT/11.4) ^{1.26} Q=0.25*(WT/11.4) ^{1.40} ; Vp=0.49*(WT/11.4) ^{1.26}	3216	+4
Backward Elimination, Step 2			
Backward Drop of Furosemide	CL=3.78*(WT/11.4) ^{1.48} Vc=4.99*(WT/11.4) ^{1.31} Q=0.27*(WT/11.4) ^{1.48} ; Vp=0.52*(WT/11.4) ^{1.31}	3226	+10
Final Model			
Furosemide on CL	CL=3.92*(WT/11.4) ^{1.40} *e ^{-0.28} if furosemide Vc=4.87*(WT/11.4) ^{1.26} Q=0.25*(WT/11.4) ^{1.40} ; Vp=0.49*(WT/11.4) ^{1.26}	3216	.

¹Hospitalization units: 1=general pediatrics/general surgery, 2=hemato-oncology, 3=pediatric intensive care unit

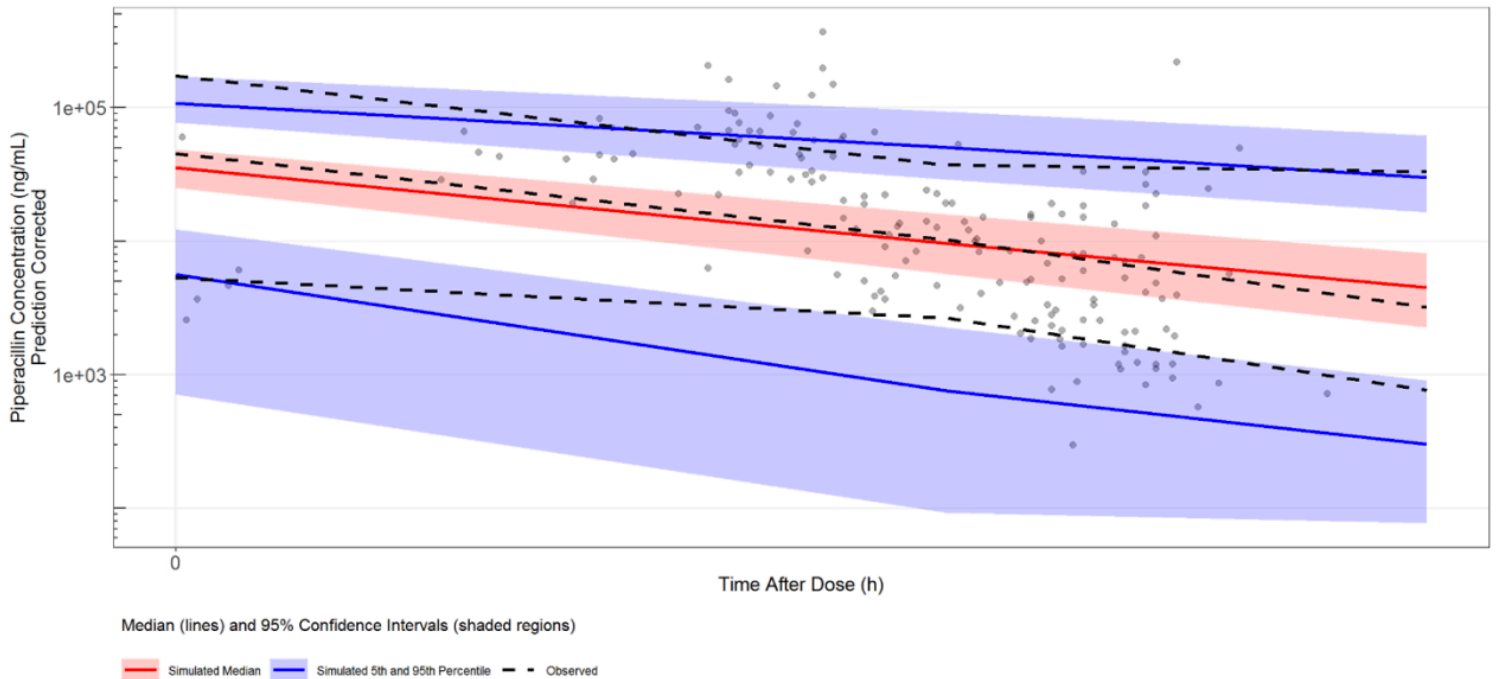
CL: clearance, OFV: objective function value, Q: intercompartmental clearance, Vc: volume of distribution of the central compartment, Vp: volume of distribution of peripheral compartment

Figure 8-2. Goodness-of-fit plots for final piperacillin model



Final piperacillin diagnostic plots: observed versus individual predicted concentrations (A), or population predicted concentrations (B), and conditional weighted residuals versus time after dose (C), or population predicted concentration (D)

Figure 8-3. Prediction-corrected visual predictive check for final piperacillin model



8.4.4 Tazobactam population PK model

A two-compartment PK model with first-order elimination best described the data (Figure 1). After accounting for WT using an estimated exponent (1.24 on CL and Q, and 1.06 on Vc and Vp) allometric relationship, concomitant administration of furosemide as a dichotomous variable on CL resulted in a significant reduction in the OFV. No other covariates reached statistical significance. Thus, the final model included WT and concomitant furosemide administration for CL and WT only for Vc (Tables 8-7 and 8-8). BSV was 39% for CL and was fixed to 0 for Vc, Vp and Q. A proportional residual error model characterized unexplained residual variability and was estimated at 43%. Diagnostic plots, bootstraps, and VPC showed a good fit for the final model (Table 8-7, Figures 8-4 and 8-5).

Table 8-7. Final tazobactam model and bootstrap

	Final Model				Bootstrap Analysis (N=1000)		
	Point Estimate	RSE (%)	95% CI	Shrinkage (%)	2.5 th percentile	Median	97.5 th percentile
Typical Value							
CL (L/h)	3.15	12.7	2.37-3.93	-	2.34	3.10	4.15
Vc (L)	3.79	19.7	2.33-5.25	-	2.25	3.69	5.97
Q (L/h)	0.20	45.0	0.02-0.38	-	0.06	0.20	0.48
Vp (L)	3.65	46.6	0.32-6.98	-	0.30	3.19	7.85
Covariate effect							
Weight on CL and Q (exponent)	1.24	16.1	0.85-1.62	-	0.77	1.24	1.69
Furosemide on CL	-0.29	66.3	-0.66-0.09	-	-0.55	-0.30	-0.04
Weight on Vc and Vp (exponent)	1.06	31.4	0.41-1.71	-	0.30	1.09	1.85
Variance Model							
IIV (CL)	0.37	19.8	0.23-0.52	6	0.23	0.37	0.51
IIV (Vc)	-	-	-	-	-	-	-
IIV (Vp)	-	-	-	-	-	-	-
IIV (Q)	-	-	-	-	-	-	-
Proportional Error	0.43	10.1	0.34-0.52	16	0.11	0.17	0.24

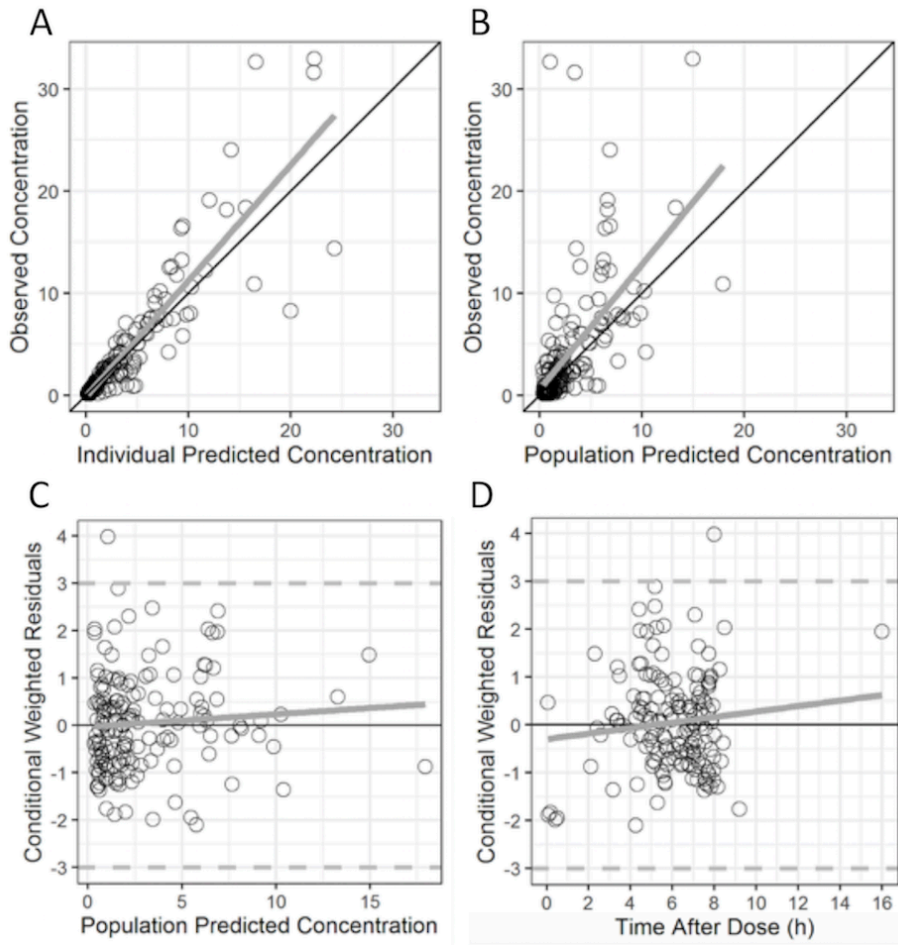
CL: clearance, IIV: interindividual variability, Q: intercompartmental clearance, RSE: residual standard error, Vc: volume of distribution of the central compartment, Vp: volume of distribution of the peripheral compartment

Table 8-8. Tazobactam model progression

Description	Population Model	OFV	ΔOFV
Univariate Analysis			
Base Model	CL=3.0.6*(WT/11.4) ^{1.31} ; Vc=3.94*(WT/11.4) ^{1.07} Q=0.21*(WT/11.4) ^{1.31} ; Vp=3.74*(WT/11.4) ^{1.07}	2544	.
Sex on CL	CL=3.37*(WT/11.4) ^{1.27} *e ^{-0.23} if female Vc=3.90*(WT/11.4) ^{1.05} ; Q=0.21*(WT/11.4) ^{1.27} Vp=3.88*(WT/11.4) ^{1.05}	2539	5
Furosemide on CL	CL=3.15*(WT/11.4)^{1.24}*e^{-0.29} if furosemide Vc=3.79*(WT/11.4)^{1.06}; Q=0.20*(WT/11.4)^{1.25} Vp=3.65*(WT/11.4)^{1.06}	2534	-10
Sex on Vc	CL=2.96*(WT/11.4) ^{1.29} *e ^{0.35} if female Vc=3.15*(WT/11.4) ^{1.05} ; Q=0.21*(WT/11.4) ^{1.29} Vp=3.85*(WT/11.4) ^{1.05}	2540	-4
Multivariate Analysis, Step 1			
Furosemide and Sex on CL	CL=3.44*(WT/11.4)^{1.21}*e^{-0.2} if furosemide CL=3.44*(WT/11.4)^{1.21}*e^{-0.28} if female Vc=3.76*(WT/11.4)^{1.06} Q=0.21*(WT/11.4)^{1.21}; Vp=3.75*(WT/11.4)^{1.06}	2529	-5
Backward Elimination, Step 1			
Drop Furosemide on CL	CL=2.96*(WT/11.4) ^{1.29} *e ^{0.35} if female Vc=3.15*(WT/11.4) ^{1.05} ; Q=0.21*(WT/11.4) ^{1.29} Vp=3.85*(WT/11.4) ^{1.05}	2540	+11
Drop Sex on CL	CL=3.15*(WT/11.4)^{1.06}*e^{-0.29} if furosemide Vc=3.79*(WT/11.4)^{1.24}; Q=0.20*(WT/11.4)^{1.02} Vp=3.65*(WT/11.4)^{1.24}	2534	+5
Backward Elimination, Step 2			
Drop Furosemide on CL	CL=3.0.6*(WT/11.4) ^{1.31} ; Vc=3.94*(WT/11.4) ^{1.07} Q=0.21*(WT/11.4) ^{1.31} ; Vp=3.74*(WT/11.4) ^{1.07}	2544	+10
Final Model			
Furosemide on CL	CL=3.15*(WT/11.4) ^{1.24} *e ^{-0.29} if furosemide CL=3.15*(WT/11.4) ^{1.24} otherwise Vc=3.79*(WT/11.4) ^{1.06} Q=0.20*(WT/11.4) ^{1.24} Vp=3.65*(WT/11.4) ^{1.06}	2534	.

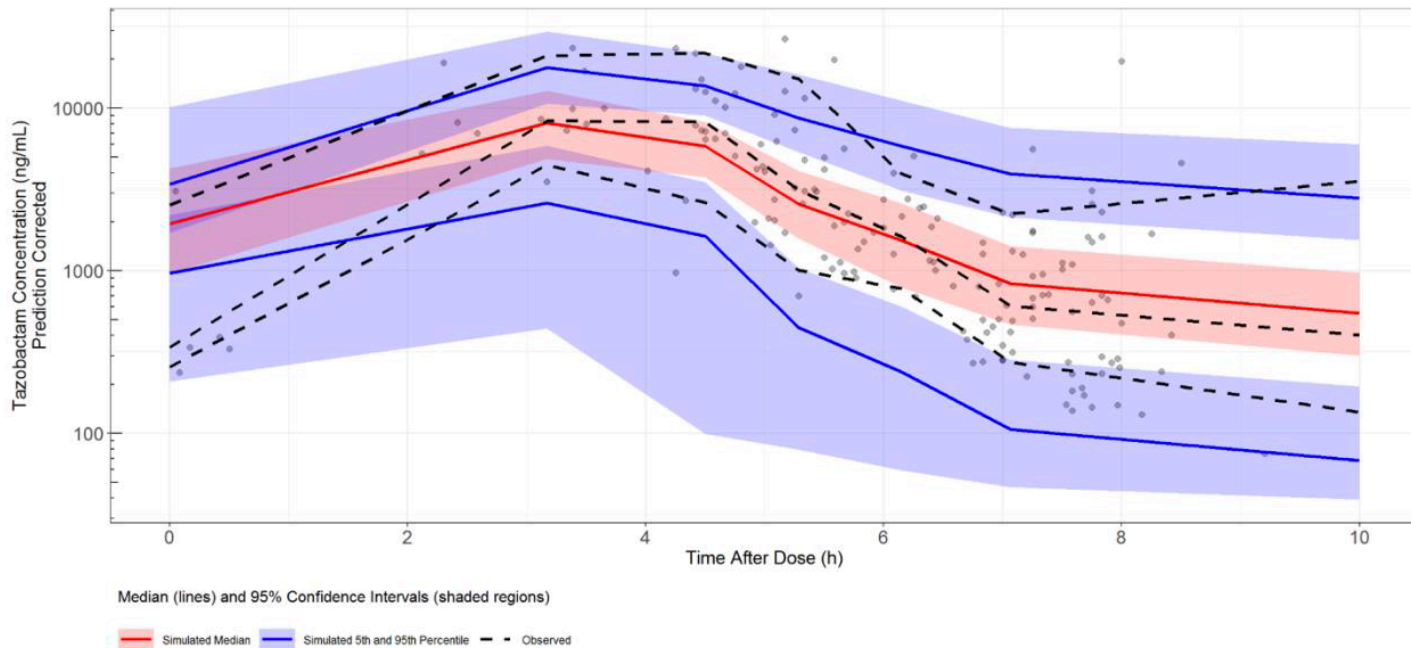
CL: clearance, OFV: objective function value, Q: intercompartmental clearance, Vc: volume of distribution of the central compartment, Vp: volume of distribution of peripheral compartment

Figure 8-4. Goodness-of-fit plots for final tazobactam model



Final tazobactam diagnostic plots: observed versus individual predicted concentrations (A), or population predicted concentrations (B), and conditional weighted residuals versus time after dose (C), or population predicted concentration (D)

Figure 8-5. Prediction-corrected visual predictive check for final tazobactam model



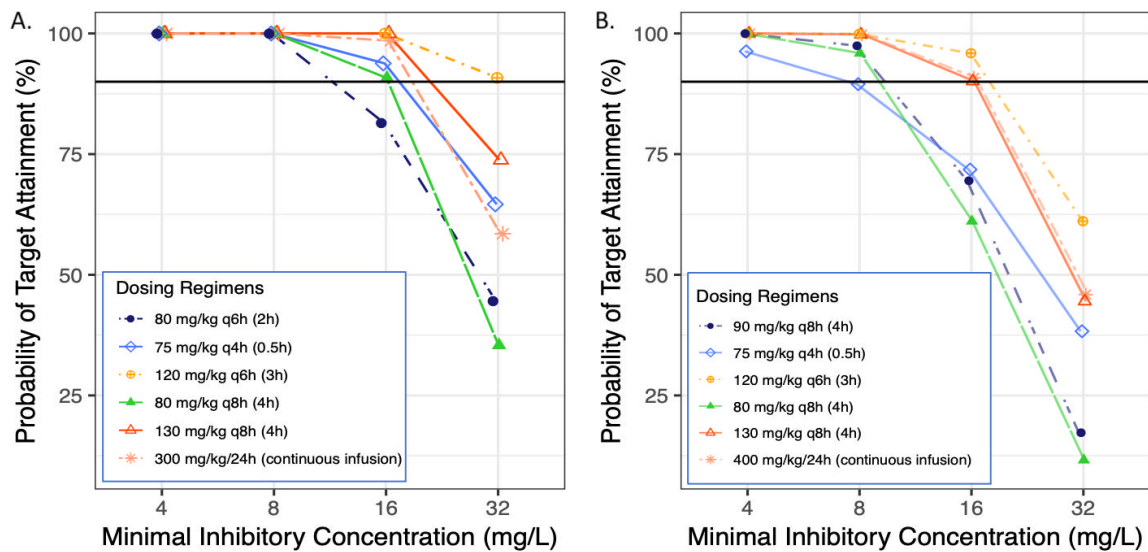
8.4.5 Assessment of Dose-Exposure Relationship

Using the final piperacillin PK model derived in the current study, simulations were conducted assuming the absence of concomitant furosemide therapy. At a MIC of 16 mg/L, the dosing regimens used in our study reached PTAs of 82% in infants ≥ 2 to 5 months and 70% in infants and children ≥ 6 months to 6 years for our primary PD target of $fT > MIC \geq 50\%$. The optimal dosing regimens for a MIC of 16 mg/L were 75 mg/kg/dose every 4h infused over 0.5h in infants 2 to ≤ 6 months (total daily dose of 450 mg/kg/day and total infusion time of 3h) and 130 mg/kg/dose every 8h infused over 4h in children > 6 months to 6 years (total daily dose of 390 mg/kg/day and total infusion time of 12h) (Figure 8-6). Alternatively, 80 mg/kg/dose every 8h infused over 4h may be considered in infants 2 to ≤ 6 months because of its smaller total daily dose (240 mg/kg/day), although it implies a longer daily infusion time (12h). At a MIC of 32 mg/L, 120 mg/kg/dose every 6h given over 3h was the optimal dosing regimen in infants 2 to ≤ 6 months (total daily dose of 480 mg/kg/day and total infusion time of 12h), while none of the tested dosing regimens were optimal in children > 6 months to 6 years. Continuous infusions were

necessary to reach our secondary PD target of $fT > MIC = 100\%$ at a MIC of 16 mg/L (i.e. 300 mg/kg/24h in infants 2 to ≤ 6 months and 400 mg/kg/24h in children > 6 months to 6 years).

Using the final tazobactam PK model derived in the current study, simulations were conducted in our population to assess free tazobactam exposure using our recommended dosing regimens. The median (range) time that free tazobactam concentrations were greater than 4 mg/L was 100% (80-100).

Figure 8-6. Target attainment rates by MIC for free piperacillin concentrations at 50% of the dosing interval in 1,000 simulated children



Target attainment rates in infants 2- ≤ 6 months (A) and children >6 months-6 years (B). The solid horizontal black lines represent the 90% target attainment rate.

8.4.6 Safety

A total of 44 children (49%) experienced at least 1 AE with 10 children (11%) experiencing at least 1 severe AE. Thirty-two clinical AEs occurred in 28 children, and 42 laboratory AEs occurred in 32 children (Tables 8-2 and 8-3). Three of the observed AEs were considered to be definitely associated with TZP (infusion site infiltration). Isolated eosinophilia was

observed in 1 (1%) child and was the only laboratory AE considered as probably associated with TZP. The clinical picture was not compatible with a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and eosinophilia resolved while continuing TZP treatment. In 2 children, TZP treatment was stopped prematurely because of possible association with an AE (cellulitis and severe rash). Fifty (72%) AEs resolved without clinical consequence and 19 (28%) were ongoing at discharge from hospital or 30 days following last extended-infusion dose if child was still hospitalized.

8.5 Discussion

This is the largest population PK study using extended TZP infusions in infants and children and also the first to include children from different clinical subpopulations. A two-compartment model best described our data as previously reported in adults and children (240, 243, 267, 290, 303). A two-compartment was preferred as it resulted in lower OFV and more plausible PK parameter estimates relative to previously published literature as compared with a one-compartment model. Although of debatable significance, expressing CL estimates per kg weight was our only way to compare our results with previous literature. Given this limitation, we found that our population estimate for piperacillin CL (0.34 L/h/kg) was in the upper range of previously reported values in children (0.20-0.33 L/h/kg) (240, 242, 243, 246, 290, 291). A potential explanation for this difference includes a younger median age in our study population. Previous studies included older children and cohorts with a wider age range (up to 18 years old vs. 6 years old in our study population) (243, 246). Renal tubular secretion and glomerular filtration mature rapidly following birth. Renal tubular secretion and glomerular filtration reach maturation at 1 and 2 years old, respectively (66). Therefore, when expressed per kg weight, CL appears higher in young children than that observed in older children and adults (304), although actual CL (expressed in L/h) remains lower. Finally, our observed higher CL/kg estimate may also be due to the absence of significant organ dysfunctions in our population as shown by a low median PELOD score, despite enrollment in the PICU.

Our population estimates for piperacillin V_c and V_p were in the upper range of previously reported values in children (240, 242, 243, 246, 291).

Our population estimate for tazobactam CL (0.28 L/h/kg) was consistent with previously reported values in older children (0.19 to 0.33 L/h/kg) (242, 246, 290). Our population estimates for V_c and V_p were higher than previously described by De Cock et al. using a two-compartment model (0.33 and 0.32 L/kg in our study vs 0.13 and 0.11 L/kg, respectively). Because tazobactam is highly hydrophilic, a higher volume of distribution per kg weight is expected in children less than 1 year, where the relative proportion of body water to fat is higher than in older children (305). Our studied population's young age may, therefore, explain our higher observed tazobactam total volume of distribution.

Age, either part of a maturation function or not, was previously found to be a significant covariate for piperacillin CL in neonates (241) and children (2m to 15y) (290). Although age was not a significant covariate in our model, we believe that fitted allometric exponents captured the influence of body size as well as renal maturation. When exploring different PK models with fixed allometric exponents, we found that age as part of a sigmoid maturation model was a significant covariate on CL. However, estimated allometric exponents resulted in a better fit and a more parsimonious model than fixed allometric exponents with maturation as a covariate. This is consistent with available literature supporting the inaccuracy of fixed allometric exponents in young infants and children undergoing organ maturation (188, 306). Our estimated allometric exponents for WT on CL were greater than 1 (1.40 and 1.24 for piperacillin and tazobactam, respectively) suggesting that CL increased more rapidly than WT in this young population. These results are consistent with renal maturation occurring at a faster rate relatively to body WT in young children.

Our results suggest that both piperacillin and tazobactam CL decrease when furosemide is administered concomitantly. Furosemide was associated with a 25% reduction in

piperacillin and tazobactam CL. To our knowledge, this association has not been previously described. Despite normal SCR values, furosemide may be a surrogate for renal failure leading to decreased piperacillin and tazobactam excretion, as SCR is an unreliable marker of acute kidney injury in children (307). Indeed, furosemide is often used in children with acute kidney injury as it typically leads to reduced urine output, prompting clinicians to administer diuretics in an attempt to force diuresis. Therefore, the observed association between furosemide and decreased CL may in fact represent an association between acute kidney injury and decreased CL. The decreased CL in children on concomitant furosemide therapy may also be explained by drug-drug interactions at the organic anion transporters (OATs) level. Piperacillin, tazobactam and furosemide are partly eliminated via active tubular secretion via OAT1/3 (308, 309). It is possible that furosemide has a higher affinity for the OAT1/3 transporter and creates a competitive inhibition limiting the excretion of piperacillin and tazobactam. Given the wide TZP therapeutic index, we do not believe that concomitant furosemide administration requires routine TZP dose adjustments. However, it may contribute to reach higher TZP concentrations.

Our piperacillin dose-exposure simulations indicated that the standard maximum dose of 300-400 mg/kg/24h with 0.5h infusions does not reach the surrogate PD target for efficacy in infants and children without acute kidney injury, and in the absence of concomitant furosemide therapy. In infants 2 to \leq 6 months, daily doses of 450 mg/kg divided every 4h with 0.5h infusions were required against bacteria with a MIC of 16 mg/L. Of note, no safety data are available on such higher doses in this age group, and the alternative lowest total daily doses of 240 mg/kg divided every 8h with 4h infusions should be considered if venous access allows it. Daily doses up to 600 mg/kg were found safe for treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis, although potentially associated with a reversible serum sickness-like syndrome (299, 300). Safety of high piperacillin doses has not been evaluated in children < 2 years old. The AEs most commonly associated with TZP include gastrointestinal disturbances and cutaneous

reactions (244). Severe AEs such as seizures and significant transaminitis were also described using standard dosing regimens but were not reported with high piperacillin doses in children (299, 300). More safety data are needed on high piperacillin dosing regimens.

Regarding MICs beyond the susceptibility breakpoint (16 mg/L) for enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*, we found that higher doses achieved target for a MIC of 32 mg/L (intermediate susceptibility) in infants 2 to \leq 6 months (up to 480 mg/kg/day). However, none of the tested regimens were optimal in children $>$ 6 months at MICs $>$ 16 mg/L. These results support the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and the European Committee on Antimicrobials Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines fixing the susceptibility breakpoint at \leq 16 mg/L (295, 296). Continuous infusions were necessary to reach our more stringent PD target of $fT > MIC = 100\%$ and could be considered in critically ill children to treat bacteria with MICs up to 16 mg/L. Moreover, significant variability in PK parameters remained in our model and therapeutic drug monitoring may be considered to optimize TZP exposure in critically ill children with severe infections.

PK/PD target values are based on antimicrobial efficacy, which relies on the piperacillin component for TZP. Therefore, simulations were performed using the final piperacillin PK model and PK/PD targets referred to piperacillin concentrations (301). Tazobactam has little antimicrobial activity itself, but through irreversible beta-lactamase inhibition, it allows piperacillin activity by preventing its breakdown (310). The PK/PD index associated with tazobactam efficacy is the fraction of time that free concentration is above a threshold. This threshold depends on the amount of beta-lactamases produced but has been shown to be less than 4 mg/L (310). In our population, simulations showed that free tazobactam concentrations were above 4 mg/L for the whole dosing interval, supporting the efficacy of our recommended dosing regimens with regards to the tazobactam component.

Nearly half of our population had an AE (44 children; 49%). However, most of these events were considered mild (83%) and unrelated or unlikely to be related to TZP (82%). Infusion site infiltration was the only AE definitely associated to extended-infusion TZP. Site infiltration is a well-known complication of peripheral catheter use, and our observed incidence (3%) using extended infusions was comparable to previously described experience using standard dosing regimens (244, 311). Gastrointestinal discomfort (diarrheas, abdominal pain) was the most commonly observed clinical AE (13%) and was considered as probably associated with TZP, but its incidence was similar to previously described incidence with standard dosing regimens (244).

Our study has limitations. Our final models include significant between-subject and residual variabilities, possibly because of our sparse sampling approach and opportunistic design. Our final piperacillin model also shows underprediction for piperacillin concentrations > 100 mg/L, most likely due to the limited number of samples with very high concentrations. However, this should not impact our dosing recommendations as those are not based on maximal concentrations (C_{max}), but on the amount of time that concentrations remain above the MIC ($fT > MIC$). Although we included children from different hospitalization units, our PICU population was not extremely ill with low PELOD and PIM2 scores. This may have prevented us from characterizing specific changes in PK parameters associated with the early phase of severe sepsis (i.e., renal hyperfiltration with increased CL) and with significant organ dysfunction (i.e., decreased CL). Similarly, the exclusion of children with \geq stage 2 acute kidney injury prevents us to apply our results to children with impaired renal function. Lastly, our safety assessment is limited by the short duration of treatment with extended TZP infusions (median of 3.4 days). However, our study also has considerable strengths. It is the largest study evaluating PK and safety of extended TZP infusions in infants and children. Extended TZP infusions were feasible and well tolerated. It also is the first study to describe a potential drug-drug interaction between furosemide and TZP. Both are very commonly administered medications in children, especially in ICUs, and our findings warrant further studies.

8.6 Conclusion

Based on PD target achievement, the optimal dosing regimens in children with normal renal function were 75 mg/kg/dose every 4h infused over 0.5h in infants 2 to \leq 6 months (total daily dose of 450 mg/kg/day and total infusion time of 3h) and 130 mg/kg/dose every 8h infused over 4h in children $>$ 6 months to 6 years (total daily dose of 390 mg/kg/day and total infusion time of 12h) against bacteria with MIC up to 16 mg/L. Infants and children over 6 months of age need extended TZP infusions for optimal PD target achievement. Further safety data are needed on high piperacillin regimens.

9 Discussion: Infusions prolongées de pipéracilline-tazobactam

9.1 Retour sur nos résultats

L'objectif ultime de ces deux études était de déterminer si les infusions prolongées de TZP avaient un rôle en pédiatrie, et ce à partir de quel âge. Nous avons pu répondre à cette question : les infusions prolongées n'étaient pas nécessaires chez les enfants de deux à six mois considérant des CMI jusqu'à 16 mg/L, mais étaient requises pour atteindre notre cible PK/PD avec des CMI \geq 16 mg/L chez les enfants de six mois à six ans, et ce même en utilisant une cible PK/PD conservatrice de $fT > CMI > 50\%$.

Depuis la parution de notre étude finale, une seule étude a évalué prospectivement l'efficacité d'infusions prolongées de TZP (312). Dans cette étude prospective randomisée contrôlée, 90 enfants (1 mois à 18 ans) étaient assignés aléatoirement à recevoir une infusion standard (sur 30 minutes) ou une infusion prolongée (sur quatre heures) de TZP. Des doses de 100 mg/kg/dose étaient administrées toutes les huit heures dans les deux cas. Des concentrations plasmatiques de pipéracilline étaient effectuées quatre heures suivant le début de l'administration de la dose de TZP, soit à la moitié de l'intervalle de dosage. Les deux cibles PK/PD utilisées étaient $fT > CMI > 50\%$ et $fT > 4 \times CMI > 50\%$. Les concentrations obtenues à la moitié de l'intervalle de dosage étaient significativement plus élevées avec les infusions prolongées (51,9 mg/L vs. 6,0 mg/L, $p < 0,01$), et la proportion d'enfants atteignant la cible PK/PD étaient plus élevée avec les infusions prolongées (CMI = 16 mg/L et $fT > CMI > 50\%$: 91% vs. 18%, $p < 0,01$). Selon cette étude, des doses légèrement inférieures à celles suggérées dans notre étude (130 mg/kg/dose administré sur quatre heures, toutes les huit heures) pourraient donc être efficaces contre des bactéries avec des CMI de 16 mg/L. Ces résultats doivent toutefois être validés prospectivement, dans une cohorte plus grande et diversifiée. En effet, 45 enfants d'âges variés ont reçu des infusions prolongées lors de l'étude, ce qui demeure relativement peu. De plus, le schéma posologique proposé doit être validé dans une population de soins critiques, comme seulement cinq enfants admis aux soins intensifs pédiatriques ont contribué à l'étude.

9.2 Choix des doses

L'étude de simulations (deuxième manuscrit) a été effectuée dans le but de choisir les posologies à utiliser dans notre étude prospective (troisième manuscrit). Ainsi, dans notre étude de simulations, les doses optimales étaient de 90 mg/kg/dose administré sur deux heures toutes les huit heures pour les nourrissons de deux à six mois et de 100 mg/kg/dose administré sur quatre heures toutes les huit heures pour les enfants de six mois à six ans. Par contre, les doses choisies dans l'étude prospective étaient de 80 mg/kg/dose administrée sur deux heures toutes les six heures (2 à 6 mois) et de 90 mg/kg/dose administrée sur quatre heures toutes les huit heures (6 mois à 6 ans). Cette différence entre les différents schémas posologiques s'explique par le fait qu'à la suite de commentaires des réviseurs, les analyses de simulations ont été répétées, après avoir commencé l'étude prospective. La différence entre les schémas posologiques demeure mineure, et illustre les écarts inévitables lorsque des simulations sont effectuées basées sur un modèle incluant une grande part de variabilité. En effet, les paramètres PK que nous avons utilisés pour effectuer les simulations proviennent d'une étude PK classique, laquelle ne caractérise pas les différentes sources de variabilité (intra-individuelle, interindividuelle et résiduelle). Bien qu'habituellement plus précises, les simulations effectuées à l'aide d'un modèle PK de population sont également limitées par la précision du modèle utilisé.

9.3 Analyse pharmacocinétique de population

Lors de notre étude, le développement des modèles PK de population pour la pipéracilline et le tazobactam a été ardu. Dès l'étape initiale de la modélisation, soit le développement du modèle structurel, il était difficile d'identifier le modèle approprié. Nous avons opté pour un modèle à deux compartiments avec une élimination linéaire car les paramètres PK étaient ainsi estimés avec davantage de précision et concordaient mieux avec les données disponibles dans la littérature. Par contre, tel qu'illustré dans la Figure 8-1, la distribution des logarithmes des concentrations plasmatiques en fonction du temps affiche un aspect compatible avec un modèle à un compartiment, avec une pente plutôt

continue. L'exercice démontre la complexité des modèles PK de population et l'importance de les interpréter de façon judicieuse. En effet, les mêmes données peuvent mener à des modèles très différents et donc potentiellement à des recommandations posologiques différentes. Il est donc primordial de valider prospectivement les modèles en soit, de même que les posologies proposées à la suite de simulations.

L'une des raisons pouvant expliquer la variabilité de notre modèle et nos difficultés à bien caractériser la PK du TZP provient de différentes pratiques d'administration de médicaments IV (313, 314). En effet, nous avons remarqué pendant l'étude que les pratiques d'administration de rinçage des tubulures suivant l'administration du TZP différaient entre les unités de soins. Alors que la pratique de certaines unités était de rincer rapidement le médicament restant de la tubulure (*flush*) vers le patient pour pouvoir promptement administrer un autre médicament, la pratique sur d'autres unités était de rincer la tubulure sur une période de trente minutes. Étant donné le très faible volume des doses de TZP chez les jeunes enfants et donc la quantité significative de TZP restant dans la tubulure avant le rinçage, cette différence s'avère potentiellement significative (315). Bien que nous ayons modifié notre protocole pour prendre en compte ces différences au cours de l'étude, plusieurs patients avaient déjà été inclus et cette différence, n'étant pas colligée systématiquement dans le dossier médical, ne pouvait être prise en compte rétrospectivement.

Nous croyons également que le faible nombre de prélèvements par patients (médiane de deux prélèvements/sujet), couplé au recrutement moins important qu'initialement anticipé (79 sujets recrutés avec au moins une concentration plasmatique vs. 111 sujets initialement anticipés), ait contribué à nos difficultés à caractériser la PK du TZP. Les difficultés de recrutement dans les études pédiatriques sont une problématique connue et bien décrite dans la littérature (316). En plus des difficultés habituellement rencontrées, nous avons fait face au cours de notre étude à un manque d'approvisionnement du TZP au Canada, de novembre 2017 à février 2018 (317). Les

cliniciens étant alors encouragé à utiliser des alternatives thérapeutiques au TZP, le nombre d'enfants éligibles pour notre étude a diminué. Ainsi, malgré une équipe de recherche dédiée et expérimentée, nous avons dû cesser le recrutement après 24 mois, avant d'avoir atteint notre cible. De plus, alors que notre protocole initial prévoyait une cohorte de patient avec insuffisance rénale aiguë (Tableau 6-2), nous n'avons pu recruter aucun patient dans ce groupe.

9.4 Effet du furosémide

L'une des trouvailles intéressantes de notre étude est la mise en évidence d'une association entre l'administration concomitante de furosémide et la CL de la pipéracilline et du tazobactam. Le furosémide est un diurétique de l'anse, fréquemment administré en pédiatrie. Il s'administre par voie entérale ou intraveineuse, avec une biodisponibilité d'environ 50% par voie orale. Il est fortement lié à l'albumine, avec un taux de liaison de 91-99%. Il est majoritairement excrété par voie rénale, sous forme inchangée.

L'association entre la CL du TZP et l'administration de furosémide pourrait s'expliquer par un mécanisme de compétition au niveau tubulaire, comme les trois molécules (pipéracilline, tazobactam et furosémide) sont éliminées par sécrétion tubulaire via les transporteurs OAT1/OAT3. L'affinité d'une molécule à son transporteur peut être décrite en utilisant la constante de Michaelis-Menten (K_m), classiquement utilisée pour décrire l'affinité d'un substrat pour une enzyme. Ainsi, la K_m représente alors la concentration du substrat nécessaire pour obtenir 50% de l'activité maximale d'une enzyme. Lorsque utilisé pour décrire l'interaction entre un transporteur et son substrat, elle représente l'affinité entre ces derniers. Plus la K_m est basse, plus l'affinité au transporteur est importante. Il a déjà été démontré que la pipéracilline, avec des constantes d'affinité (K_m) de 37 μM (OAT1) et 172 μM (OAT3) inhibe la sécrétion tubulaire du tazobactam, qui démontre une affinité moindre pour les mêmes transporteurs avec des K_m de 431 μM (OAT1) et 377 μM (OAT3) (309). En comparaison, le furosémide montre une affinité d'autant plus grande pour ces transporteurs avec des K_m de 38,9 μM (OAT1) et 21,5 μM (OAT3) (308), ce qui

permet de supposer qu'il est éliminé de façon préférentielle par rapport à la pipéracilline et au tazobactam.

L'impact de l'administration concomitante du furosémide sur la CL était statistiquement significatif mais cliniquement peu significatif. En effet, l'administration concomitante du furosémide s'associait à une diminution de la CL de l'ordre de 25% dans notre étude, ce qui demeure relativement mineur. Nous ne croyons pas que cette interaction justifie un ajustement des doses considérant l'index thérapeutique large et la bonne tolérance de la TZP. En revanche, l'administration concomitante de plusieurs médicaments est fréquente et le risque d'interaction cliniquement significative est considérable. Selon une étude multicentrique récente, les enfants admis aux soins intensifs pédiatriques étaient exposés à une moyenne de 10 médicaments différents quotidiennement, pour un total de 20 médicaments différents lors de leur séjour (considérant une durée moyenne de séjour aux soins intensifs pédiatriques de 3 jours) (318). Ce nombre augmentait avec la durée de séjour et pouvait excéder 70 médicaments/séjour chez les enfants admis aux soins intensifs depuis un mois, avec une possibilité d'exposition à environ 40 interactions médicamenteuses potentielles. Sachant que de nombreuses interactions médicamenteuses demeurent inconnues à ce jour, comme l'était l'interaction entre le furosémide et le TZP avant notre publication, ce nombre est possiblement sous-estimé. Davantage d'études sont nécessaires pour établir le risque réel d'interactions médicamenteuses et leurs impacts cliniques.

9.5 Innocuité et faisabilité

L'un des objectifs de notre étude prospective était également d'évaluer la faisabilité et l'innocuité des infusions prolongées de TZP en pédiatrie. Les accès veineux sont une considération importante chez les enfants. La petite taille des vaisseaux empêche l'installation de voies centrales de gros calibre, ayant plusieurs ports d'entrée. De plus, les enfants avec de multiples comorbidités ont souvent un accès veineux limité dû à des thromboses aux sites habituels d'installation, conséquences d'accès veineux anciens.

Pour ces raisons, dédier une voie à l'administration d'un antibiotique pour une période prolongée peut être problématique. Lors de notre étude, l'administration d'infusions prolongées a toutefois été faisable et bien tolérée, avec très peu d'effets secondaires, tel que rapporté dans d'autres études prospectives (246, 259, 312, 319). Toutefois, l'application de ces schémas posologiques en situation réelle pourrait s'avérer plus complexe. En effet, selon une étude récente, dans les semaines suivant la mise en place d'un protocole d'administration du TZP en infusions prolongées, les infusions étaient administrées plus rapidement que prévu malgré l'utilisation de pousse-seringues « intelligents » programmables (320). Le succès d'une telle implémentation semble donc dépendre d'une méthode rigoureuse et d'évaluations fréquentes.

10 Conclusion et perspectives

Mes travaux ont permis de mieux comprendre la PK du linézolide et du TZP, permettant par le fait même d'optimiser le traitement pharmacologique du sepsis en pédiatrie. Nous avons démontré que les posologies de linézolide utilisées sont efficaces et sécuritaires chez le nouveau-né prématuré, bien que davantage d'études évaluant l'innocuité de cet antibiotique soient nécessaires dans cette population. Nous avons également démontré que les infusions prolongées de TZP permettaient de mieux atteindre la cible PK/PD habituellement recommandée chez les enfants de plus de six mois pour des bactéries avec une sensibilité moindre aux antibiotiques. Notre étude supporte aussi la faisabilité et l'innocuité des infusions prolongées en pédiatrie.

Les études PK de population sont primordiales en pédiatrie, et d'autant plus chez les enfants admis aux soins intensifs pédiatriques. Elles permettent de mieux caractériser la PK des médicaments dans cette population et d'identifier les posologies optimales à administrer en fonction de variables ayant un impact sur les paramètres PK. Elles sont d'ailleurs soutenues par Santé Canada, qui s'en sert pour encadrer la mise en marché des médicaments (321). Elles peuvent également être utilisées pour tenter de corrélérer la PK avec la PD et ainsi mieux déterminer les seuils d'efficacité et d'innocuité de différents médicaments. Par exemple, l'étude de Sicard et al. a évalué les issues cliniques associées avec l'administration de linézolide chez 67 nouveau-nés prématurés, soit une cohorte considérablement plus grande que la nôtre qui inclut 26 nouveau-nés (224). Nous pourrions utiliser le modèle PK de population du linézolide que nous avons développé pour simuler les concentrations plasmatiques de linézolide dans la cohorte de Sicard et al. puis évaluer si certains seuils d'exposition (C_{min} , C_{max} ou ASC) sont associés avec les différentes issues cliniques observées.

Les études PK de population ont toutefois des limitations. Les données initiales, particulièrement si l'échantillonnage est limité ou la population est hétérogène, peuvent parfois mener à des modèles PK de population différents. Ainsi, les modèles devraient

être systématiquement validés auprès d'une nouvelle cohorte de patients pour confirmer leur validité externe, ce qui n'est toutefois pas fait la plupart du temps. L'évaluation prospective des posologies recommandées à la suite de simulations est d'autant plus nécessaire et celle-ci est indispensable avant l'application des données dans la pratique clinique. La validité des modèles développés peut également être très limitée lorsqu'ils sont appliqués à d'autres populations. Par exemple, bien qu'il soit optimal dans notre population étudiée, notre modèle PK du linézolide ne peut être extrapolé à aucune autre population, tel que discuté précédemment.

Le recrutement d'un nombre suffisant de patients qui contribuent à l'étude avec un nombre de prélèvements sanguins satisfaisant facilite l'élaboration d'un modèle PK de population robuste. De même, plus la population étudiée est hétérogène, plus le nombre de patients nécessaire pour caractériser adéquatement les variables modifiant les paramètres PK sera élevé. Les problèmes de recrutement sont fréquents en recherche, et d'autant plus lorsque la recherche concerne des enfants sévèrement malades. La nécessité d'obtenir des prélèvements sanguins est l'un des défis les plus importants des études PK. Ceux-ci sont douloureux, et parfois techniquement difficiles chez les jeunes enfants, rendant le consentement des parents et l'assentiment des enfants ardu. Une approche opportuniste, où les dosages plasmatiques sont effectués en même temps que les prélèvements requis et planifiés par l'équipe traitante, peut grandement faciliter le consentement, approche que nous avons préconisée lors de notre étude sur la pipéracilline-tazobactam. Les études rétrospectives permettent souvent d'inclure un plus grand nombre de patients, et peuvent représenter une autre piste de solution dans le cas de médicaments où des dosages plasmatiques sont fait de routine pour monitorer l'efficacité et/ou l'innocuité en clinique. Notre étude portant sur le linézolide utilisait cette méthodologie et nous avons bénéficié d'un programme de surveillance des concentrations plasmatiques (*therapeutic drug monitoring*) mis en place pour répondre à un besoin clinique. Le suivi des concentrations plasmatiques est déjà couramment effectué pour certains antibiotiques tel que les aminoglycosides et la vancomycine, et

semble s'étendre lentement à d'autres médicaments incluant notamment les β -lactamines (287, 322). Advenant que cette pratique devienne courante, il serait possible d'effectuer des études multicentriques incluant un très grand nombre de patients et de développer par le fait même des modèles robustes qui caractérisent la PK avec précision. De façon similaire, la mise en commun des données de différentes études PK peut permettre d'obtenir une taille d'échantillon plus grande et un modèle plus robuste. Les données de notre étude sur la pipéracilline-tazobactam seront d'ailleurs jumelées à d'autres études pédiatriques et adultes dans un projet multicentrique international ayant comme objectif de développer un modèle PK valide dans tout le spectre d'âge du jeune enfant à l'adulte. Finalement, la simplification des méthodes d'analyses des échantillons plasmatiques, incluant par exemple les dosages sur prélèvement capillaire (communément appelé « micro-méthode ») (323-325), les dosages sur prélèvements effectués à d'autres fins et récupérés (« *scavenged* ») (326, 327), ou encore les dosages simultanés de nombreux médicaments (328), pourront également contribuer à faciliter les études PK en pédiatrie dans le futur.

11 Références

1. Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of leukocyte biology*. 2013;93(3):329-42.
2. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2021;34(2):77-84.
3. Nedeva C, Menassa J, Puthalakath H. Sepsis: inflammation is a necessary evil. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2019;7:108.
4. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002;59(suppl_1):S3-S8.
5. Hall MW, Geyer SM, Guo C-Y, Panoskaltis-Mortari A, Jouvet P, Ferdinands J, et al. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza: a multicenter study. *Critical care medicine*. 2013;41(1):224.
6. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive care medicine*. 2011;37(3):525-32.
7. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*. 2005;6(1):2-8.
9. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA pediatrics*. 2018;172(4):313-4.
10. Scott HF, Deakyne SJ, Woods JM, Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(4):381-9.
11. Horeczko T, Green JP. Emergency department presentation of the pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Pediatric emergency care*. 2013;29(11):1153-8.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
13. Ranzani OT, Prina E, Menendez R, Ceccato A, Cilloniz C, Mendez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(10):1287-97.
14. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA pediatrics*. 2017;171(10):e172352-e.
15. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among

- children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2018;44(2):179-88.
16. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Chiotos K, Chisti MJ, et al. Pediatric Sepsis Definition—A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Critical care explorations*. 2020;2(6).
 17. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(3):223-30.
 18. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):414-7.
 19. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(10):1147-57.
 20. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(7):686-93.
 21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
 22. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):695-701.
 23. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*. 2007;119(3):487-94.
 24. Ames SG, Workman JK, Olson JA, Korgenski EK, Masotti S, Knackstedt ED, et al. Infectious Etiologies and Patient Outcomes in Pediatric Septic Shock. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;6(1):80-6.
 25. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(9):828-38.
 26. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Critical care medicine*. 2014;42(11):2409.
 27. Tan B, Wong JJ-M, Sultana R, Koh JJCW, Jit M, Mok YH, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2019;173(4):352-62.

28. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende SP. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: reconsidering empiric therapy. *Critical care medicine*. 2020;48(3):e192.
29. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2011;96(1):F9-F14.
30. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA pediatrics*. 2020;174(7):e200593-e.
31. Tsai M-H, Hsu J-F, Chu S-M, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(1):e7-e13.
32. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*. 2020;46(Suppl 1):10-67.
33. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9):797-808.
34. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(2):155-9.
35. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and therapeutics*. 2015;40(4):277.
36. Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clinical infectious diseases*. 2014;59(suppl_2):S71-S5.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Biggest Threats and Data, 2019 AR Threats Report 2021 [updated March 2, 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>.
38. Medernach RL, Logan LK. The growing threat of antibiotic resistance in children. *Infectious Disease Clinics*. 2018;32(1):1-17.
39. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P, Schwartz S, Atenafu E, et al. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(6):e280-8.
40. Wistrand-Yuen E, Knopp M, Hjort K, Koskiniemi S, Berg OG, Andersson DI. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nature communications*. 2018;9(1):1-12.
41. Viswanathan V. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut microbes*. 2014;5(1):3-4.
42. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(4):289-300.

43. Frost LS, Leplae R, Summers AO, Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;3(9):722-32.
44. Chen I, Christie PJ, Dubnau D. The ins and outs of DNA transfer in bacteria. *Science*. 2005;310(5753):1456-60.
45. Redondo-Salvo S, Fernández-López R, Ruiz R, Vielva L, de Toro M, Rocha EP, et al. Pathways for horizontal gene transfer in bacteria revealed by a global map of their plasmids. *Nature communications*. 2020;11(1):1-13.
46. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(3):249-53.
47. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009;48(1):1-12.
48. Jumbe N, Louie A, Leary R, Liu W, Deziel MR, Tam VH, et al. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(2):275-85.
49. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Parsons LM, Salfinger M, Drusano GL. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;190(9):1642-51.
50. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(12):4920-7.
51. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. 2001;48(suppl_1):5-16.
52. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). CLSI M100-ED31:2021 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31th Edition 2021, Available from: <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>.
53. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints - bacteria (version 11.0) 2021 [updated Jan 1, 2021]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
54. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *Journal of Infectious Diseases*. 1987;155(1):93-9.
55. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(3):623-9.
56. Smith PF, Ballow CH, Booker BM, Forrest A, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clinical therapeutics*. 2001;23(8):1231-44.
57. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36(4):332-9.

58. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(1):1-10; quiz 1-2.
59. Mouton JW, Den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(5):931-6.
60. Tamma PD, Jenh AM, Milstone AM. Prolonged β -lactam infusion for Gram-negative infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(4):336-7.
61. Chen H, Li L, Liu Y, Wu M, Xu S, Zhang G, et al. In vitro activity and post-antibiotic effects of linezolid in combination with fosfomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Infection and drug resistance*. 2018;11:2107.
62. Hosgor-Limoncu M, Ermertcan S, Tasli H, Aydemir S. The post-antibiotic effects of linezolid against Gram-positive pathogens. *Saudi medical journal*. 2007;28(4):551-4.
63. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *American journal of infection control*. 2006;34(5):S38-S45.
64. Linakis MW, Roberts JK, Lala AC, Spigarelli MG, Medlicott NJ, Reith DM, et al. Challenges associated with route of administration in neonatal drug delivery. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(2):185-96.
65. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(3):395-404.
66. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical pharmacokinetics*. 2006;45(11):1077-97.
67. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2014;19(4):262-76.
68. O'Reilly D, Conway R, O'Connor L, Fitzpatrick P. Use of anti-reflux medications in infants under 1 year of age: a retrospective drug utilization study using national prescription reimbursement data. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179(12):1963-7.
69. Johnson TN, Tanner MS, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;51(5):451-60.
70. Brussee JM, Yu H, Krekels EH, de Roos B, Brill MJ, van den Anker JN, et al. First-pass CYP3A-mediated metabolism of midazolam in the gut wall and liver in preterm neonates. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2018;7(6):374-83.
71. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C, Ungell AL. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2017;38(3):209-30.
72. Miki Y, Suzuki T, Tazawa C, Blumberg B, Sasano H. Steroid and xenobiotic receptor (SXR), cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance gene 1 in human adult and fetal tissues. *Molecular and cellular endocrinology*. 2005;231(1-2):75-85.
73. Hiltebrand LB, Krejci V, Jakob SM, Takala J, Sigurdsson GH. Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;106(6):1156-67.

74. Van Haren F, Sleigh J, Pickkers R, Van der Hoeven J. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesthesia and intensive care*. 2007;35(5):679-94.
75. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, Jadcherla SR. Neonatal histamine-2 receptor antagonist and proton pump inhibitor treatment at United States children's hospitals. *The Journal of pediatrics*. 2016;174:63-70. e3.
76. Costarino AT, Dai D, Feng R, Feudtner C, Guevara JP. Gastric acid suppressant prophylaxis in pediatric intensive care: current practice as reflected in a large administrative database. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16(7):605-12.
77. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(12):1157-67.
78. Kelman A, Thomson A, Whiting B, Bryson S, Steedman D, Mawer G, et al. Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *British journal of clinical pharmacology*. 1984;18(5):685-92.
79. Shevchuk YM, Taylor DM. Aminoglycoside volume of distribution in pediatric patients. *DICP*. 1990;24(3):273-6.
80. Trigriner C, Izquierdo I, Fernandez R, Rello J, Torrent J, Benito S, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive care medicine*. 1990;16(5):303-6.
81. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2008;30(6):674-81.
82. Marik P. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesthesia and intensive care*. 1993;21(2):172-3.
83. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boreus L. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *European journal of clinical pharmacology*. 1971;3(4):189-93.
84. De Schoenmakere G, De Waele J, Terryn W, Deweweire M, Verstraete A, Hoste E, et al. Phenytoin intoxication in critically ill patients. *American journal of kidney diseases*. 2005;45(1):189-92.
85. Barra ME, Phillips KM, Chung DY, Rosenthal ES. A Novel Correction Equation Avoids High-Magnitude Errors in Interpreting Therapeutic Drug Monitoring of Phenytoin Among Critically Ill Patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2020;42(4):617-25.
86. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(8):900-7.
87. Zamacona M, Suárez E, Aguilera L, Rodríguez-Sasiaín J, Aguirre C, Calvo R. Serum protein binding of propofol in critically ill patients. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1997;41(10):1267-72.
88. Sethi PK, White CA, Cummings BS, Hines RN, Muralidhara S, Bruckner JV. Ontogeny of plasma proteins, albumin and binding of diazepam, cyclosporine, and deltamethrin. *Pediatric research*. 2016;79(3):409-15.

89. Gibaldi M, McNamara P. Apparent volumes of distribution and drug binding to plasma proteins and tissues. *European journal of clinical pharmacology*. 1978;13(5):373-8.
90. Wolf GK, McClain CD, Zurakowski D, Dodson B, McManus ML. Total phenytoin concentrations do not accurately predict free phenytoin concentrations in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2006;7(5):434-9.
91. Smits A, Kulo A, Verbesselt R, Naulaers G, de Hoon J, Vermeersch P, et al. Cefazolin plasma protein binding and its covariates in neonates. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(12):3359-65.
92. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;58:S10-S25.
93. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen S-Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics, proteomics & bioinformatics*. 2016;14(5):298-313.
94. Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *The pharmacogenomics journal*. 2008;8(1):4-15.
95. Li H, Lampe JN. Neonatal cytochrome P450 CYP3A7: A comprehensive review of its role in development, disease, and xenobiotic metabolism. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2019;673:108078.
96. Cook SF, Stockmann C, Samiee-Zafarghandy S, King AD, Deutsch N, Williams EF, et al. Neonatal maturation of paracetamol (acetaminophen) glucuronidation, sulfation, and oxidation based on a parent-metabolite population pharmacokinetic model. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(11):1395-411.
97. Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;118(2):250-67.
98. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2011;16(3):170-84.
99. Allegaert K, Van den Anker J, Verbesselt R, de Hoon J, Vanhole C, Tibboel D, et al. O-demethylation of tramadol in the first months of life. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(11):837-42.
100. Choonara I, McKay P, Hain R, Rane A. Morphine metabolism in children. *British journal of clinical pharmacology*. 1989;28(5):599-604.
101. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;308(3):965-74.
102. De Wildt S, Kearns G, Hop W, Murry D, Abdel-Rahman S, Van Den Anker J. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;53(4):390-2.
103. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: part II. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41(13):1077-94.

104. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants part I. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41(12):959-98.
105. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, Frye RF, Kaplan SS, Sasser H, et al. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive care medicine*. 2003;29(6):980-4.
106. Vet NJ, Brussee JM, de Hoog M, Mooij MG, Verlaat CW, Jerchel IS, et al. Inflammation and organ failure severely affect midazolam clearance in critically ill children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(1):58-66.
107. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, Snively M, McKay H, Baumler A. Maturation of renal function in childhood: clearance studies. *The Journal of clinical investigation*. 1949;28(5):1144-62.
108. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(1):67-76.
109. Zhang Y, Mehta N, Muhari-Stark E, Burckart GJ, Van Den Anker J, Wang J. Pediatric renal ontogeny and applications in drug development. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59:S9-S20.
110. DeWoskin RS, Thompson CM. Renal clearance parameters for PBPK model analysis of early lifestage differences in the disposition of environmental toxicants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2008;51(1):66-86.
111. Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *AAPS pharmSci*. 2000;2(1):E3.
112. Schreuder MF, Bueters RR, Allegaert K. The interplay between drugs and the kidney in premature neonates. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(11):2083-91.
113. Kandasamy Y, Rudd D, Lumbers ER, Smith R. An evaluation of preterm kidney size and function over the first two years of life. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(8):1477-82.
114. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(11):2119-26.
115. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Jensen ET, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(1):137-44.
116. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, Locci A, Cabras T, et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(sup3):129-33.
117. Fryer HJ, Welsh GI. Renal consequences of therapeutic interventions in premature neonates. *Nephron*. 2019;142(2):117-24.
118. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology*. 2013;18(3):180-2.
119. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, DeFreitas M, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *The Journal of pediatrics*. 2014;164(5):1026-31. e2.

120. Hessey E, Perreault S, Dorais M, Roy L, Zappitelli M. Acute kidney injury in critically ill children and subsequent chronic kidney disease. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2019;6:2054358119880188.
121. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(9):e391-e8.
122. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
123. Andersen MG, Thorsted A, Storgaard M, Kristoffersson AN, Friberg LE, Obrink-Hansen K. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Sepsis Patients: Should Alternative Dosing Strategies Be Considered? *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(5).
124. Obrink-Hansen K, Juul RV, Storgaard M, Thomsen MK, Hardlei TF, Brock B, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in the early phase of septic shock: does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations? *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(11):7018-26.
125. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, 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. *Critical care medicine*. 2014;42(3):520-7.
126. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;45(4):385-92.
127. Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, Capuzzo M, Ragazzi R, Marangoni E, et al. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC anesthesiology*. 2015;15(1):1-7.
128. Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clinical pharmacokinetics*. 2018;57(9):1107-21.
129. Mahmoud SH, Shen C. Augmented renal clearance in critical illness: an important consideration in drug dosing. *Pharmaceutics*. 2017;9(3):36.
130. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, Delanghe JR, Walle JV, De Paepe P, et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(6):1099-106.
131. Burns LE, Hodgman JE, Cass AB. Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol. *New England Journal of Medicine*. 1959;261(26):1318-21.
132. Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK. Chloramphenicol in the newborn infant: a physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *New England Journal of Medicine*. 1960;262(16):787-94.
133. Barker CI, Standing JF, Kelly LE, Faight LH, Needham AC, Rieder MJ, et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(7):695-702.

134. O'Hara K, Martin JH, Schneider JJ. Barriers and Challenges in Performing Pharmacokinetic Studies to Inform Dosing in the Neonatal Population. *Pharmacy*. 2020;8(1):16.
135. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2012;1(9):6.
136. Bauer RJ. NONMEM tutorial part I: description of commands and options, with simple examples of population analysis. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2019;8(8):525-37.
137. Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, Göpel W, Zemlin M, Müller A, et al. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *The Pediatric infectious disease journal*. 2021;40(3):255-9.
138. Jefferies AL. La prise en charge des nouveau-nés à terme à risque de sepsis bactérien d'apparition précoce. *Paediatrics & child health*. 2017;22(4):229-35.
139. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6).
140. Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(3):238-43.
141. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(3):F257-F63.
142. Downey LC, Smith PB, Benjamin Jr DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early human development*. 2010;86(1):7-12.
143. El Hassani SEM, Berkhout DJ, Niemarkt HJ, Mann S, De Boode WP, Cossey V, et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. *Neonatology*. 2019;116(1):42-51.
144. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.
145. Kim JK, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in the incidence and associated factors of late-onset sepsis associated with improved survival in extremely preterm infants born at 23–26 weeks' gestation: a retrospective study. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):1-9.
146. Healy C, Baker C, Palazzi D, Campbell J, Edwards M. Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology*. 2013;33(1):52-8.
147. Klingenberg C, Aarag E, Rønnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Kjeldsen G, et al. Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates: association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(9):817-22.

148. Center for Disease Control and Prevention NHSN. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) 2021 [updated January 2021] Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
149. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG, Laughon M, Clark RH, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2011;32(7):679-86.
150. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Network IN. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(2):218-24.
151. Cantey J, Kaligiri R, Carder T, Pruszynski J, Mallett L, editors. *What Is the Cost of Coagulase-Negative Staphylococcal Sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU)? Open Forum Infectious Diseases*; 2016: Oxford University Press.
152. Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence*. 2018;9(1):621-33.
153. Seng R, Kittit T, Thummeepak R, Kongthai P, Leungtongkam U, Wannalerdsakun S, et al. Biofilm formation of methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MR-CoNS) isolated from community and hospital environments. *PloS one*. 2017;12(8):e0184172.
154. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(1):1-45.
155. Van Der Zwet WC, Debets-Ossenkopp YJ, Reinders E, Kapi M, Savelkoul PH, Van Elburg RM, et al. Nosocomial spread of a *Staphylococcus capitis* strain with heteroresistance to vancomycin in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(7):2520-5.
156. Chong J, Caya C, Lévesque S, Quach C. Heteroresistant vancomycin intermediate coagulase negative *Staphylococcus* in the NICU: a systematic review. *PloS one*. 2016;11(10):e0164136.
157. Chong J, Quach C, Blanchard AC, Poliquin PG, Golding GR, Laferrière C, et al. Molecular epidemiology of a vancomycin-intermediate heteroresistant *Staphylococcus epidermidis* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(10):5673-81.
158. Walsh TR, Bolmström A, Qwörnström A, Ho P, Wootton M, Howe RA, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(7):2439-44.
159. Dao TH, Alsallaq R, Parsons JB, Ferrolino J, Hayden RT, Rubnitz JE, et al. Vancomycin heteroresistance and clinical outcomes in bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(11):e00944-20.

160. Butin M, Claris O, Laurent F. Clinical impact of vancomycin heteroresistance in staphylococcal strains involved in neonatal sepsis: discussion of a case report. *Archives de Pédiatrie*. 2019;26(4):236-7.
161. Blanchard A, Fortin E, Laferrière C, Goyer I, Moussa A, Autmizguine J, et al. Comparative effectiveness of linezolid versus vancomycin as definitive antibiotic therapy for heterogeneously resistant vancomycin-intermediate coagulase-negative staphylococcal central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1812-7.
162. Pharmacia & Upjohn Company DoPI. ZYVOX® (linezolid) injection, for intravenous use, Product Monograph 2021 [updated April 2021]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=649>.
163. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clinical pharmacokinetics*. 2003;42(15):1411-23.
164. Leach KL, Swaney SM, Colca JR, McDonald WG, Blinn JR, Thomasco LM, et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Molecular cell*. 2007;26(3):393-402.
165. Apodaca AA, Rakita RM. Linezolid-induced lactic acidosis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(1):86-7.
166. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(8):2723-6.
167. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2003;37(4):517-20.
168. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):528-31.
169. Zivkovic SA, Lacomis D. Severe sensory neuropathy associated with long-term linezolid use. *Neurology*. 2005;64(5):926-7.
170. Song T, Lee M, Jeon H-S, Park Y, Dodd LE, Dartois V, et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *EBioMedicine*. 2015;2(11):1627-33.
171. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;41(6):586-9.
172. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(3):242-7.
173. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(9):S153-S7.

174. Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, Hopkins NK, Welshman IR, Grzebyk RP, et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(5):413-22.
175. Li S-C, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2019;63(4):e02387-18.
176. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Linezolid dosage in pediatric patients based on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Infect Chemother.* 2015;21(1):70-3.
177. Cojutti P, Maximova N, Crichiutti G, Isola M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70(1):198-206.
178. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clinical pharmacokinetics.* 2003;42(13):1129-40.
179. Plock N, Buerger C, Joukhadar C, Kljucar S, Kloft C. Does linezolid inhibit its own metabolism? Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthy volunteers and septic patients. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1816-23.
180. Thibault C, Kassir N, Goyer I, Theoret Y, Litalien C, Moussa A, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. *The Pediatric infectious disease journal.* 2019;38(1):82-8.
181. U.S. National Library of Medicine NloHN. Zyvox, Drug Label Information 2017 [updated May 23, 2017]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>.
182. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook.* 23rd ed. Hudson, Ohio Lexi-Comp, Inc.; 2016.
183. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4605-10.
184. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2034-42.
185. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(5):1239-46.
186. Wang C, Allegaert K, Peeters MY, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CA. The allometric exponent for scaling clearance varies with age: a study on seven propofol datasets ranging from preterm neonates to adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):149-59.
187. Mahmood I, Staschen CM, Goteti K. Prediction of drug clearance in children: an evaluation of the predictive performance of several models. *Aaps j.* 2014;16(6):1334-43.
188. Calvier EA, Krekels EH, Valitalo PA, Rostami-Hodjegan A, Tibboel D, Danhof M, et al. Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients: When Does the Magic of 0.75 Fade? *Clinical pharmacokinetics.* 2017;56(3):273-85.

189. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Zyvox(R) Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12). *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1582-8.
190. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-fifth Informational Supplement M100-S25 CLSI. Wayne, PA, USA2015.
191. (EUCAST) TCCoAST. Clinical breakpoints - bacteria (v 6.0). 2016.
192. Keel RA, Schaeftlein A, Kloft C, Pope JS, Knauff RF, Muhlebach M, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral linezolid in adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3393-8.
193. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(2):548-53.
194. Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1144-9.
195. Abe S, Chiba K, Cirincione B, Grasela TH, Ito K, Suwa T. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(9):1071-8.
196. Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Morita K, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(9):967-73.
197. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):1867-73.
198. Germovsek E, Barker CI, Sharland M, Standing JF. Scaling clearance in paediatric pharmacokinetics: All models are wrong, which are useful? *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):777-90.
199. Knibbe CA, Krekels EH, van den Anker JN, DeJongh J, Santen GW, van Dijk M, et al. Morphine glucuronidation in preterm neonates, infants and children younger than 3 years. *Clinical pharmacokinetics.* 2009;48(6):371-85.
200. Gow PJ, Ghabrial H, Smallwood RA, Morgan DJ, Ching MS. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacology & toxicology.* 2001;88(1):3-15.
201. Flamm RK, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. Linezolid surveillance results for the United States: LEADER surveillance program 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):1077-81.
202. Srinivas NR, Syed M. Applicability of a Single Time Point Strategy for the Prediction of Area Under the Concentration Curve of Linezolid in Patients: Superiority of C trough- over C max-Derived Linear Regression Models. *Drugs R D.* 2016;16(1):69-79.
203. Cossu AP, Musu M, Mura P, De Giudici LM, Finco G. Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):23-8.

204. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):2128-33.
205. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Kobayashi T, Sadoh S, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. *J Infect Chemother.* 2011;17(1):70-5.
206. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother.* 2011;17(3):382-7.
207. Garrabou G, Soriano A, Lopez S, Guallar JP, Giralt M, Villarroya F, et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):962-7.
208. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1111-7.
209. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine.* 2013;39(2):165-228.
210. Contenti J, Corraze H, Lemoel F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):167-72.
211. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1189-97.
212. World Health Organization, Dietitians of Canada, Canadian Paediatric Society, The College of Family Physicians of Canada, Community Health Nurses of Canada. *WHO Growth Charts for Canada.* 2014.
213. Linezolid [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2021 [cited July 2021]. Available from: <http://online.lexi.com>.
214. Holford NH, Anderson BJ. *Why standards are useful for predicting doses.* Wiley Online Library; 2017.
215. Liu T, Ghafoori P, Gobburu JV. Allometry is a reasonable choice in pediatric drug development. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;57(4):469-75.
216. Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2013;102(9):2941-52.
217. Mahmood I, Tegenge MA. Population pharmacokinetics: some observations in pediatric modeling for drug clearance. *Clinical pharmacokinetics.* 2017;56(12):1567-76.
218. Wang C, Sadhavisvam S, Krekels EH, Dahan A, Tibboel D, Danhof M, et al. Developmental changes in morphine clearance across the entire paediatric age range are best described by a bodyweight-dependent exponent model. *Clinical drug investigation.* 2013;33(7):523-34.
219. Goulooze SC, Völler S, Väitalo PA, Calvier EA, Aarons L, Krekels EH, et al. The influence of normalization weight in population pharmacokinetic covariate models. *Clinical pharmacokinetics.* 2019;58(1):131-8.

220. Allegaert K, Smits A, Van Donge T, van den Anker J, Sarafidis K, Levtchenko E, et al. Renal precision medicine in neonates and acute kidney injury: how to convert a cloud of creatinine observations to support clinical decisions. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:366.
221. Filler GM. The challenges of assessing acute kidney injury in infants. *Kidney international*. 2011;80(6):567-8.
222. Yang M, Zhao L, Wang X, Sun C, Gao H, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65(5):e02504-20.
223. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? *The Ulster medical journal*. 2012;81(1):30.
224. Sicard M, Moussa A, Barrington K, Martin B, Luu TM, Ting JY, et al. Neonatal and neurodevelopmental outcomes following linezolid for coagulase-negative staphylococcal infection: real world evidence. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(7):598-603.
225. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, Djulbegovic B, Raisch DW, Yarnold PR, et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. *Drug safety*. 2007;30(4):295-306.
226. Lemieux P, Grégoire J-P, Thibeault R, Bergeron L. Higher risk of neutropenia associated with piperacillin-tazobactam compared with ticarcillin-clavulanate in children. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(2):203-7.
227. Li Z, Shen J, Li Q, Chan MTV, Wu WKK. Drug fever induced by piperacillin/tazobactam in a scoliosis patient: a case report. *Medicine*. 2015;94(46).
228. Hatcher JV, Victor G, Pierscianowski T. Piperacillin-tazobactam-induced drug hypersensitivity syndrome. *Cutis*. 2006;77(6):353-7.
229. Kim TI, Jeong KH, Shin MK, Kim NI. Piperacillin/tazobactam-associated hypersensitivity syndrome with overlapping features of acute generalized exanthematous pustulosis and drug-related rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Annals of dermatology*. 2016;28(1):98-101.
230. McQueen KE, Clark DW. Does combination therapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity versus vancomycin alone in pediatric patients? *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2016;21(4):332-8.
231. Peyko V, Smalley S, Cohen H. Prospective comparison of acute kidney injury during treatment with the combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin versus the combination of cefepime or meropenem and vancomycin. *Journal of Pharmacy Practice*. 2017;30(2):209-13.
232. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic review and metaanalysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(5):666-74.
233. Hammond DA, Smith MN, Painter JT, Meena NK, Lusardi K. Comparative incidence of acute kidney injury in critically ill patients receiving vancomycin with concomitant piperacillin-tazobactam or cefepime: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;36(5):463-71.

234. Rutter WC, Cox JN, Martin CA, Burgess DR, Burgess DS. Nephrotoxicity during vancomycin therapy in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(2):e02089-16.
235. Cook KM, Gillon J, Grisso AG, Banerjee R, Jimenez-Truque N, Phillips EJ, et al. Incidence of Nephrotoxicity Among Pediatric Patients Receiving Vancomycin With Either Piperacillin-Tazobactam or Cefepime: A Cohort Study. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018.
236. Tong SY, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of vancomycin or daptomycin with vs without an antistaphylococcal β -lactam on mortality, bacteremia, relapse, or treatment failure in patients with MRSA bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(6):527-37.
237. Gaggl M, Pate V, Stürmer T, Kshirsagar AV, Layton JB. The comparative risk of acute kidney injury of vancomycin relative to other common antibiotics. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-9.
238. Jensen J-US, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ open*. 2012;2(2):e000635.
239. Joyce EL, Kane-Gill SL, Priyanka P, Fuhrman DY, Kellum JA. Piperacillin/tazobactam and antibiotic-associated acute kidney injury in critically ill children. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(11):2243-51.
240. Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, Kuti JL. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(2):168-73.
241. Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, Zhou C, Bloom BT, Poindexter B, Castro L, et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(5):2856-65.
242. Reed MD, Goldfarb J, Yamashita TS, Lemon E, Blumer JL. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in infants and children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(12):2817-26.
243. Cies JJ, Jain J, Kuti JL. Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(3):477-82.
244. Pfizer Canada Inc. TAZOCIN[®], Piperacillin and Tazobactam powder for injection, Product Monograph. Kirkland, Quebec, Canada Wyeth Holdings Corporation, Pfizer Canada Inc. ; 2014.
245. Courter JD, Kuti JL, Girotto JE, Nicolau DP. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(3):379-85.
246. Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(1):522-31.
247. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam

antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(8):1072-83.

248. 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):345-51.
249. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Taubert M, Vogeser M, Irlbeck M, et al. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1-10.
250. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(6):681-91.
251. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2018;46(2):236-43.
252. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(1):e0116769.
253. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, 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 medicine*. 2016;42(10):1535-45.
254. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(11):1298-305.
255. Brunetti L, Poustchi S, Cunningham D, Toscani M, Nguyen J, Lim J, et al. Clinical and Economic Impact of Empirical Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam in a Community Medical Center. *The Annals of pharmacotherapy*. 2015;49(7):754-60.
256. Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017;36(3):459-66.
257. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*. 2021:1-67.
258. Messori A, Tulli G, Caccese E, Trippoli S, Marinai C. Piperacillin-Tazobactam: Extended Infusion Versus Continuous Infusion. *Critical care medicine*. 2018;46(7):e725.
259. Delvallee M, Mazingue F, Abouchahla W, Delebarre M, Wallet F, Courcol R, et al. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(9):962-4.

260. Thibault C, Kassir N, Theoret Y, Varin F, Litalien C, Autmizguine J. Dose-Exposure Simulation for Piperacillin-Tazobactam Dosing Strategies in Infants and Young Children. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2017;24(3):e33-344.
261. Fusco NM, Parbuoni KA, Morgan JA. Time to first antimicrobial administration after onset of sepsis in critically ill children. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2015;20(1):37-44.
262. Wolf MF, Simon A. The use of piperacillin-tazobactam in neonatal and paediatric patients. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2009;5(1):57-69.
263. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *The Journal of infectious diseases*. 1988;158(4):831-47.
264. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nature reviews Microbiology*. 2004;2(4):289-300.
265. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(4):320-8.
266. McDonald LC. Trends in Antimicrobial Resistance in Health Care-Associated Pathogens and Effect on Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(Supplement_2):S65-S71.
267. Felton TW, Hope WW, Lomaestro BM, Butterfield JM, Kwa AL, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(8):4087-94.
268. Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy*. 2007;27(11):1490-7.
269. Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, Wack MF, Sowinski KM, Kays MB. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2009;43(11):1747-54.
270. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. 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. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(1):196-207.
271. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(2):272-82.

272. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2013;17(6):R279.
273. Inc S. Piperacillin and tazobactam (piperacillin sodium and tazobactam sodium) injection, powder, for solution. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2014.
274. CLSI. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing (CLSI M100-S26) 26th edition. Clinical Laboratory Standards Institute. 2016.
275. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. LK P, CJ B, DW K, SS L, editors. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
276. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016: Antimicrobial Therapy; 2016
277. Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, Fuller J, Nichol KA, Denisuik AJ, et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68 Suppl 1:i7-22.
278. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, 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 medicine*. 2016;42(10):1535-45.
279. Kliegman R SB SGJ, Schor N, Behrman R., . Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition. Philadelphia, PA,: Elsevier; 2011 2011.
280. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(2):236-44.
281. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical care*. 2010;14(4):1-9.
282. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(1):1-16.
283. Patel GW, Patel N, Lat A, Trombley K, Enbawe S, Manor K, et al. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2009;64(2):236-40.
284. Cutro SR, Holzman R, Dubrovskaya Y, Chen XJ, Ahuja T, Scipione MR, et al. Extended-Infusion versus standard-infusion piperacillin-tazobactam for sepsis syndromes at a tertiary medical center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(8):4470-5.
285. Thibault C, Lavigne J, Litalien C, Kassir N, Theoret Y, Autmizguine J. Population Pharmacokinetics and Safety of Piperacillin-Tazobactam Extended Infusions in Infants and Children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(11).
286. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27(1):10-22.

287. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, et al. An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(5):1416-23.
288. Ram R, Halavy Y, Amit O, Paran Y, Katchman E, Yachini B, et al. Extended versus Bolus Infusion of Broad Spectrum beta-Lactams for Febrile Neutropenia: an Unblinded Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018.
289. Daniel KP, Krop LC. Piperacillin-Tazobactam: a new beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combination. *Pharmacotherapy*. 1996;16(2):149-62.
290. De Cock P, van Dijkman SC, de Jaeger A, Willems J, Carlier M, Verstraete AG, et al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(7):2002-11.
291. Béranger A, Benaboud S, Urien S, Moulin F, Bille E, Lesage F, et al. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clinical pharmacokinetics*. 2019;58(2):223-33.
292. Group AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(sSuppl 1).
293. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9379):192-7.
294. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive care medicine*. 2003;29(2):278-85.
295. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standard for antimicrobial susceptibility testing 29th edition. CLSI Supplement M100. 2019.
296. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 9.0 2019 [updated 2019-01-01], Available from: <http://www.eucast.org>.
297. Anderson BJ, Holford NH. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2009;24(1):25-36.
298. Taketomo C HJ, Kraus D. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 23rd ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2016.
299. McCarty JM, Tilden SJ, Black P, Craft JC, Blumer J, Waring W, et al. Comparison of piperacillin alone versus piperacillin plus tobramycin for treatment of respiratory infections in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1988;4(4):201-4.
300. Reed MD, Stern RC, Myers CM, Klinger JD, Yamashita TS, Blumer JL. Therapeutic evaluation of piperacillin for acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1987;3(2):101-9.
301. Schoonover LL, Occhipinti DJ, Rodvold KA, Danziger LH. Piperacillin/tazobactam: a new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *The Annals of pharmacotherapy*. 1995;29(5):501-14.

302. England A, Wade K, Smith PB, Berezny K, Laughon M. Optimizing operational efficiencies in early phase trials: The Pediatric Trials Network experience. *Contemporary clinical trials*. 2016;47:376-82.
303. Butterfield JM, Lodise TP, Beegle S, Rosen J, Farkas J, Pai MP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-infusion piperacillin/tazobactam in adult patients with cystic fibrosis-related acute pulmonary exacerbations. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(1):176-9.
304. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006;21(2):160-8.
305. Friis-Hansen B. Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics*. 1971;47(1):Suppl 2:264+.
306. Mahmood I. Theoretical versus empirical allometry: Facts behind theories and application to pharmacokinetics. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2010;99(7):2927-33.
307. Greenberg JH, Parikh CR. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AKI in Children: One Size Does Not Fit All. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017;12(9):1551-7.
308. Ebner T, Ishiguro N, Taub ME. The Use of Transporter Probe Drug Cocktails for the Assessment of Transporter-Based Drug-Drug Interactions in a Clinical Setting- Proposal of a Four Component Transporter Cocktail. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2015;104(9):3220-8.
309. Wen S, Wang C, Duan Y, Huo X, Meng Q, Liu Z, et al. OAT1 and OAT3 also mediate the drug-drug interaction between piperacillin and tazobactam. *International journal of pharmaceutics*. 2018;537(1-2):172-82.
310. Nicasio AM, VanScoy BD, Mendes RE, Castanheira M, Bulik CC, Okusanya OO, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an In Vitro Infection Model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(4):2075-80.
311. De Paula DH, Tura BR, Lamas Cda C. Adverse events related to intravenous antibiotic therapy: a prospective observational study in the treatment of infective endocarditis. *BMJ open*. 2012;2(5).
312. Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Anunsittichai O, Sophonphan J, et al. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;108:102-8.
313. Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. *Clinical pharmacokinetics*. 1990;19(1):1-10.
314. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(4):1048-55.
315. Roberts RJ. Intravenous administration of medication in pediatric patients: problems and solutions. *Pediatric clinics of North America*. 1981;28(1):23-34.

316. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *The Lancet*. 2004;364(9436):803-11.
317. Drug Shortages Canada. Drug Shortage Report for PIPERACILLIN SODIUM/TAZOBACTAM SODIUM POWDER FOR INJECTION 2018 [updated August 13 2018]. Available from: <https://www.drugshortagescanada.ca/shortage/30892>.
318. Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of polypharmacy and potential drug-drug interactions among pediatric patients in intensive care units of US children's hospitals. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016;17(5):e218.
319. Knoderer CA, Karmire LC, Andricopulos KL, Nichols KR. Extended Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Children. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2017;22(3):212-7.
320. J Rhodes N, Lopez J, K Pham C, Brake H, Fotis M, E Harpe S, et al. Implementation of an Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam Dosing Protocol: Unexpected Findings when Monitoring Safety and Compliance with Smart Pump Technology. *Pharmacy*. 2019;7(4):169.
321. Gouvernement du Canada SC. Énoncé de politique : Utilisation de la pharmacométrie dans les présentations de médicaments et les demandes d'essais cliniques 2021 [updated 2021-03-31]. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/politique-pharmacometrie-presentations-medicaments-demandes-essais-cliniques.html>.
322. Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, et al. The ONTAI study—a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *Journal of critical care*. 2020;60:260-6.
323. Remmerie B, De Meulder M, Weiner S, Savitz A. Comparison of capillary and venous drug concentrations after administration of a single dose of risperidone, paliperidone, quetiapine, olanzapine, or aripiprazole. *Clinical pharmacology in drug development*. 2016;5(6):528-37.
324. Verhaeghe T, Meulder MD, Hillewaert V, Dillen L, Stieltjes H. Capillary microsampling in clinical studies: opportunities and challenges in two case studies. *Bioanalysis*. 2020;12(13):905-18.
325. Undre N, Dawson I, Aluvihare V, Kamar N, Saliba F, Torpey N, et al. Validation of a capillary dry blood sample MITRA-based assay for the quantitative determination of systemic tacrolimus concentrations in transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2021;43(3):358.
326. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr., Ross A, James LP, Sullivan JE, Walsh MC, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin using scavenged samples from preterm infants. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(3):312-9.
327. Cohen-Wolkowicz M, Ouellet D, Smith PB, James LP, Ross A, Sullivan JE, et al. Population pharmacokinetics of metronidazole evaluated using scavenged samples from preterm infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(4):1828-37.

328. Monfort A, Jutras M, Martin B, Boucoiran I, Ferreira E, Leclair G. Simultaneous quantification of 19 analytes in breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;204:114236.