

# Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine chez les patients septiques en réanimation

## Therapeutic drug monitoring of gentamicin in septic patients in intensive care

Kouadio K S<sup>1</sup>, Nzoué K S<sup>2</sup>, Ogondon B<sup>1</sup>, Labriffe M<sup>3</sup>, Ahemou J M E<sup>1</sup>, Ablé A E<sup>1</sup>, Edé K F<sup>1</sup>, Kohi N<sup>1</sup>

1. Service Anesthésie réanimation CHU de Bouaké (Côte d'Ivoire)

2. Service de pharmacologie du CHU de Bouaké

3. Service de pharmacologie du CHU de Limoges (France)

**Auteur correspondant :** Kouadio Konan Stéphanie email : [kouadiostephanie69@gmail.com](mailto:kouadiostephanie69@gmail.com) téléphone : 0749413212

### Résumé :

**Objectifs :** Evaluer les variables pharmacocinétiques de la gentamicine en contexte septique. **Matériel et Méthodes :** Etude prospective analytique menée au service de réanimation du CHU de Bouaké (Côte d'Ivoire). Dix patients admis de la période de février à mai 2024, âgés d'au moins 15 ans présentant un état septique et recevant une antibiothérapie incluant la gentamicine ont été inclus. La gentamicine a été administrée à la posologie de 5 à 7mg/kg. Le suivi thérapeutique pharmacologique débutait dès la première dose. Les paramètres pharmacologiques étudiés étaient : la concentration maximale, la concentration à la 8ème heure et la concentration minimale ou résiduelle. Le traitement des données a été fait à l'aide du logiciel Epi-Info 7. **Résultats :** Notre enquête a porté sur 10 patients. Le sex-ratio était de 2,33 et la moyenne d'âge des patients de 43 +/- 15,84 ans avec des extrêmes de 22 et 70 ans. La porte d'entrée pulmonaire était la plus fréquente, représentant 40% des cas. Le sepsis était principalement d'origine nosocomiale. Le *Klebsiella pneumoniae* était le germe le plus fréquemment isolé, représentant 42,85% des souches identifiées. La quasi-totalité des germes identifiés présentait une résistance à la gentamicine. La dose moyenne administrée était de 321 +/- 64 mg avec des extrêmes de 240 et 400 mg. La concentration maximale (C<sub>max</sub>) était de 9,199 +/- 5,79 mg/L, et la concentration plasmatique à la 8ème heure (C<sub>8h</sub>) étaient de 3,39 +/- 2,58 mg/L. Aucun patient n'a atteint la C<sub>max</sub> attendue de 30mg/L. A l'issue du traitement antibiotique, il existait autant de succès que d'échec thérapeutique. La mortalité hospitalière était de 60%. La durée moyenne d'hospitalisation était de 14,8 +/- 13,05 jours avec des extrêmes de 2 et 45 jours. **Conclusion :** Les résultats ont montré évidence un sous dosage de tous les patients, ainsi qu'une prévalence élevée de la résistance à cet antibiotique.

**Mots clés :** suivi thérapeutique pharmacologique – pharmacocinétique- gentamicine – sepsis

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the pharmacokinetic variables of gentamicin in septic patients. **Materials and Methods:** A prospective analytical study conducted in the intensive care unit of the Bouaké University Hospital (Ivory Coast). Ten patients admitted between February and May 2024, aged at least 15 years, presenting with sepsis and receiving antibiotic therapy including gentamicin, were included. Gentamicin was administered at a dosage of 5 to 7 mg/kg. Pharmacological monitoring began immediately after the first dose. The pharmacological parameters studied were: peak concentration, concentration at 8 hours, and trough concentration or residual concentration. Data analysis was performed using the Epi-Info 7 software. **Results:** Our study included 10 patients. The sex ratio was 2.33, and the mean age of the patients was 43 ± 15.84 years, ranging from 22 to 70 years. Pulmonary involvement was the most common, accounting for 40% of cases. Sepsis was primarily nosocomial in origin. *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated pathogen, accounting for 42.85% of the identified strains. Nearly all of the identified pathogens were resistant to gentamicin. The average dose administered was 321 ± 64 mg, with a range of 240 to 400 mg. The maximum concentration (C<sub>max</sub>) was 9.199 ± 5.79 mg/L, while the plasma concentration at the 8th hour (C<sub>8h</sub>) was 3.39 ± 2.58 mg. No patient reached the expected C<sub>max</sub> of 30 mg/L. At the end of antibiotic treatment, there were as many cases of therapeutic success as there were of failure. In-hospital mortality was 60%. The mean length of hospital stay was 14.8 ± 13.05 days, ranging from 2 to 45 days. **Conclusion:** The results clearly demonstrated underdosing in all patients, as well as a high prevalence of resistance to this antibiotic.

**Keywords:** pharmacological treatment monitoring – pharmacokinetics – gentamicin – sepsis

**Introduction :** L'état septique est un dysfonctionnement d'organes potentiellement mortel dû au dérèglement de la réaction de l'hôte à une infection (1). Il demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité en réanimation. En 2017, environ 49 millions de cas dont 11 millions de décès ont été estimés dans le monde (1–3). Les populations à revenu faible, notamment en Afrique subsaharienne supportent une mortalité particulièrement élevée (4,5). En Côte d'Ivoire, une étude menée en réanimation au CHU d'Angré rapportait une prévalence des états septiques est de 23, 89% pour une mortalité de 65, 98% (6). Le traitement initial repose sur une antibiothérapie probabiliste adaptée au foyer suspecté et à l'écologie bactérienne du service (1,3,7). Le schéma thérapeutique privilégie l'association d'une bêta-lactamine et un aminoglycoside notamment la gentamicine. Au-delà du choix de la molécule appropriée, l'ajustement de la posologie basée sur les principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques est indispensable afin d'assurer les objectifs thérapeutiques tout en réduisant l'exposition au risque toxique (8). En effet, plusieurs études ont démontré qu'une optimisation de la posologie des antibiotiques peut contribuer à réduire la mortalité chez les patients atteints de sepsis et de choc septique (9). La gentamicine est un antibiotique concentration dépendante, son efficacité clinique est donc corrélée au rapport concentration maximale sur concentration minimale ( $C_{max}/C_{min}$ ), qui doit être compris entre 8 et 10. Sa dose est considérée comme appropriée lorsque la concentration plasmatique maximale ou pic est comprise entre 30 et 40 mg/L. Il existe des risques de néphrotoxicité et d'ototoxicité liés à la dose cumulative et nécessitant le maintien de la concentration résiduelle inférieure à 0,5 mg/L. Chez les patients septiques, il existe une augmentation du volume de distribution, une baisse de la concentration en albumine plasmatique, et une augmentation des clairances rénale et hépatique pouvant entraîner une importante variabilité pharmacocinétique et rendre les posologies usuelles insuffisantes (10). Dans notre contexte africain, notamment en Côte d'Ivoire les données relatives au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la gentamicine sont limitées voire inexistantes. Cette absence de suivi thérapeutique pose dès lors la question de son impact potentiel sur les chances de guérison des patients pris en charge pour un état septique. Ce travail préliminaire au service de réanimation du CHU de Bouaké avait pour but d'évaluer les variations pharmacocinétiques de la gentamicine en contexte septique. Les objectifs spécifiques étaient de décrire le profil épidémioclinique des patients, de déterminer les paramètres pharmacocinétiques (concentrations maximale et résiduelle) des doses de gentamicine utilisées en routine et de déterminer les facteurs pronostiques des patients suivis. **Matériel et méthodes :** Il s'agissait d'une étude prospective analytique réalisée au sein du service de réanimation du CHU de Bouaké en Côte d'Ivoire de février à mai 2024. Ont été inclus, les patients âgés d'au

moins 15 ans présentant un état septique à leur admission ou durant leur hospitalisation et traité par une antibiothérapie incluant la gentamicine. Le consentement éclairé du patient ou, en cas d'impossibilité, celui d'un proche était recueilli. Les patients refusant de participer n'étaient pas inclus. L'enquête s'est déroulée comme suit : La dose de gentamicine a été déterminée à partir du poids du patient selon une posologie de 5 à 7 mg/kg. La gentamicine a été administrée en perfusion intraveineuse lente diluée dans 100 millilitres (ml) de sérum salé sur 30 minutes (min). Des écarts à cette durée ont toutefois été observés en pratique. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) débutait dès la première administration. Les prélèvements sanguins veineux étaient réalisés sur le membre controlatéral à celui de la perfusion dans un tube à bout violet de 5 ml contenant de l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) puis acheminés au laboratoire central du CHU de Bouaké pour analyse. Le dosage de la gentamicine sérique a été réalisé sur l'automate Roche/ Hitachi COBAS C 311 par technique immuno-enzymatique (EMIT). La concentration maximale  $C_{max}$  était mesurée 30 min après la fin de la perfusion. Une concentration intermédiaire était mesurée entre la 6<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> heure après la première dose ( $C_{6-8h}$ ). La concentration minimale  $C_{min}$  ou concentration résiduelle  $C_{res}$ , 30 min avant la dose suivante soit 24 h après la première dose. Les objectifs thérapeutiques étaient une  $C_{max}$  cible comprise entre 30 à 40 mg/l ; une  $C_{8h}$  cible d'environ 60% de la dose administrée et une  $C_{min}$  cible inférieure à 0,5 mg/l. A partir des concentrations disponibles la constante d'élimination ( $k_e$ ), la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) et la clairance totale (Cl). Le volume de distribution, l'aire sous la courbe (AUC ou ASC), la clairance d'élimination ont été calculés selon un modèle monocompartimental. Le traitement des données a été fait à l'aide du logiciel Epi-Info 7. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne avec écart-type et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées sous formes de proportions et les comparaisons ont été effectuées avec le test exact de Fischer. **Résultats :** Dix patients ont été inclus à l'étude. La population étudiée était majoritairement masculine, avec une proportion de 70% d'hommes, soit un sex-ratio de 2,33. La moyenne d'âge des patients était de 43 +/- 15,84 ans avec des extrêmes de 22 et 70 ans. Les patients sans-emploi constituaient 40% de l'effectif. L'hypertension artérielle était l'antécédent médical le plus fréquemment retrouvé. La majorité des patients (60%) étaient transférée en réanimation à partir des urgences chirurgicales. Les principaux motifs d'admission étaient le traumatisme crânio-encéphalique grave et l'accident vasculaire cérébral, qui représentaient ensemble 60% des cas. Le score de Glasgow moyen évalué à l'arrivée des patients en réanimation était de 7. Le foyer infectieux suspecté avant analyse bactériologique était principalement pulmonaire (40%) et le sepsis était majoritairement d'origine nosocomiale.

Un bilan bactériologique n'a été réalisé que chez 6 patients. L'hémoculture constituait l'examen bactériologique le plus fréquemment prescrit, soit 83,33% de l'ensemble des examens bactériologiques réalisés. Au moins un foyer infectieux a été identifiés chez tous les patients testés. Le *Klebsiella pneumoniae* était le germe le plus fréquemment isolé, représentant 42,85% des souches identifiées. Les autres germes étaient le *Pseudomonas sp*, l'*Alcaloescence Dispar* et l'*Entérocooccus sp*. Deux patients présentaient une flore polymicrobienne. Le *Pseudomonas sp*, l'*Alcaloescence Dispar* et l'*Entérocooccus sp* ont été mise en évidence à l'examen cytotbactériologique des

urines. La quasi-totalité des germes identifiés présentait une résistance à la gentamicine. La moitié des patients présentait une fonction rénale altérée, dont 3 avec une insuffisance rénale sévère. La dose moyenne administrée était de 321 $\pm$ 64 mg (240 et 400 mg). La durée moyenne de perfusion était de 55,5 $\pm$ 40,05 min. La Cmax était de 9,199 $\pm$ 5,79 mg/L, la C8h étaient de 3,39 $\pm$ 2,58 mg/L. La demie vie d'élimination moyenne estimée était de 9,05 heures et le Volume de distribution moyen estimé de 724 litres. La clairance de la créatinine moyenne était de 76,46  $\pm$  65,55 mL/min. (**Tableau 1 et 2**).

**Tableau 1 : Répartition des patients selon les paramètres pharmacologiques dosés**

| Dose initiale (mg)      | N                | %   |
|-------------------------|------------------|-----|
| [240 – 360[             | 7                | 70  |
| [360 – 480[             | 3                | 30  |
| Dose moyenne            | 321 $\pm$ 64     |     |
| Extrêmes                | 240 et 400       |     |
| Durée de perfusion (mn) | N                | %   |
| $\leq 30$               | 3                | 30  |
| ]30 – 60[               | 2                | 20  |
| [60 ; 180]              | 5                | 50  |
| Durée moyenne           | 55,5 $\pm$ 40,05 |     |
| Extrêmes                | 11 et 150        |     |
| Cmax (mg/L)             | N                | %   |
| $\leq 30$               | 10               | 100 |
| > 30                    | 0                |     |
| Cmax moyenne            | 9,199 $\pm$ 5,79 |     |
| Extrêmes                | 5,07 et 25       |     |
| C8h (mg/L)              | N                | %   |
| $\leq 12$               | 10               | 100 |
| > 12                    | 0                |     |
| C8h moyenne             | 3,39 $\pm$ 2,58  |     |
| Extrêmes                | 0,55 et 7,7      |     |

**Tableau 2 : Répartition des patients selon les paramètres pharmacologiques calculés**

| Paramètres                          | Moyenne             | Extrêmes (mg)    |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|
| Constante d'élimination (Ke)        | 0,1650 $\pm$ 0,1085 | 0,3653 et 0,0177 |
| Demie vie (T1/2, heure)             | 9,058 $\pm$ 11,5024 | 1,9 et 39,02     |
| Volume de distribution (L)          | 724,6 $\pm$ 783,003 | 2495,54 et 57,54 |
| Clairance de la créatinine (mL/min) | 76,46 $\pm$ 65,55   | 235,83 et 12,37  |
| Rapport des clairances              | 0,452 $\pm$ 0,769   | 2,56 et 0,014    |

La durée moyenne de perfusion de la gentamicine était de 55,5  $\pm$  40,05. A l'issue du traitement antibiotique, Il existait autant de succès que d'échec thérapeutique. Aucune différence statistique significative n'a été observée concernant l'issue de l'antibiothérapie entre les patients qui avaient une concentration maximale inférieure à 10 mg/L et ceux ayant des concentrations plus élevées. Aucune variable clinique ou biologique n'était associée de manière significative aux variations de la Cmax. La mortalité hospitalière était de 60%. La durée moyenne d'hospitalisation était de 14,8  $\pm$  13,05 jours avec des extrêmes de 2 et 45 jours. Par ailleurs, aucune différence statistique n'a été observée dans l'évolution clinique entre les patients qui avait une Cmax inférieure à 10 mg/L et ceux ayant des concentrations plus élevées. Compte tenu de l'effectif

de dix patients, ces analyses étaient uniquement exploratoires. **Discussion :** Il se dégage de cette étude préliminaire deux observations majeures : aucune Cmax mesurée n'a atteint la cible de 30 mg/L retenue dans le protocole, et la quasi-totalité des germes identifiés était résistante à la gentamicine. L'étude a présenté quelques limites méthodologiques qui peuvent influencer l'interprétation de nos résultats. L'effectif limité susceptible de restreindre la mise en évidence de différences statistiquement significatives. Les délais d'obtention des résultats de l'antibiogramme n'ont pas permis une modification de la gentamicine par un antibiotique plus adapté. Ainsi, un éventuel échec thérapeutique ne saurait être exclusivement imputé aux insuffisances pharmacocinétiques observées.

Finalement, des écarts aux durées de perfusion et délais de prélèvement. Ces contraintes techniques ont toutefois été prises en compte pour l'analyse et l'interprétation des résultats, par l'extrapolation des concentrations maximales. Malgré ses limites et contraintes inhérentes à notre contexte de travail, cette étude présente un intérêt certain et ouvre des perspectives de réflexions et de discussion pour l'amélioration des pratiques de prescription de la gentamicine en réanimation. Notre population était majoritairement masculine, avec un sex ratio de 2,33. L'âge moyen était de 43 $\pm$  15,84 ans. La jeunesse de notre population reflète les caractéristiques démographiques des populations africaines. Des résultats comparables ont été rapportés dans d'autres études africaines notamment à Addis-Abeba, Bobo Dioulasso et Brazzaville où les auteurs trouvaient respectivement une moyenne d'âge de 40 ans, 41,5 ans et 43,1 ans (5,11,12). Le foyer infectieux était principalement d'origine pulmonaire (40%). Ayé et al ainsi que Irié et al. ont rapporté des résultats similaires (6,13). Dans notre série la prédominance du foyer respiratoire pourrait être liée au recours à la ventilation mécanique. Un bilan bactériologique a été réalisé chez 60% des patients. L'hémoculture représentait l'examen bactériologique le plus fréquemment prescrit (83,3%). Ces résultats sont supérieurs à ceux rapportés par Niengo Outsouda au Congo (35,7%), Mulatu et al en Ethiopie (32,4%) (5,11). En revanche, Guibla au Burkina Faso rapportait des résultats similaires aux nôtres (78,7%) (12). Le constat général est que le taux de réalisation de bilan bactériologique en Afrique et particulièrement en Côte d'Ivoire étaient largement faible par insuffisance principalement de plateaux techniques adaptés ou contraintes financières. Le *Klebsiella pneumoniae* était le germe le plus retrouvé (42,85%). Les isolats de *klebsiella pneumoniae* sont rapportés comme étant particulièrement fréquents en Afrique, avec une prévalence de 31,3% (14). La quasi-totalité des germes identifiés étaient résistants à la gentamicine. Ce constat remet en question le choix de la gentamicine dans l'antibiothérapie probabiliste. Il souligne la nécessité d'une révision des protocoles d'antibiothérapie empirique, fondée sur des données actualisées de sensibilité bactérienne. Dans notre étude, la posologie moyenne de gentamicine était de 4,33 mg/kg. Les patients de réanimation présentent fréquemment des modifications pharmacocinétiques susceptibles de diminuer l'exposition aux aminosides, notamment par augmentation du volume de distribution et variation de la clairance (9,15,16). Roger et al. ont montré que les posologies standards d'amikacine et de gentamicine conduisaient à des concentrations

variables et souvent sous-thérapeutiques chez les patients critiques (15). La Cmax moyenne de 9,199 mg/L était nettement inférieure à la cible de 30mg/L. La durée moyenne de perfusion était de 55  $\pm$  40,05 minutes. Ce biais méthodologique a été corrigé par le calcul d'une Cmax ajustée à une durée de perfusion standardisée de 30 minutes. Toutefois, malgré cette extrapolation, les résultats étaient inchangés ; aucun patient n'a atteint la Cmax ciblée. En 2010, Commandeur et al rapportaient que seulement 50,3% des patients présentaient des Cmax situées dans la zone thérapeutique (17). Demczar et al avaient démontré que même chez des volontaires sains, une dose de 8mg/kg de gentamicine permettait difficilement d'obtenir une Cmax  $\geq$  30 mg/L (16). Certaines études suggèrent qu'une efficacité clinique peut être observée malgré une Cmax basse en raison de l'effet synergique des aminosides en association avec les bétalactamines (18). Aucune corrélation significative n'a été mise évidence entre les paramètres cliniques et biologiques et les paramètres pharmacocinétiques analysés. A l'issue de l'antibiothérapie, un échec thérapeutique a été constaté chez environ la moitié des patients, se traduisant par persistance du syndrome infectieux. Ce taux d'échec pourrait s'expliquer par la sévérité du tableau clinique initial ; la résistance à la gentamicine ou le sous dosage des patients. Ces deux derniers éléments peuvent être améliorés par l'augmentation des posologies et par une adaptation de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie bactérienne du service. L'évolution clinique s'est révélée défavorable, avec 6 patients sur 10 décédés en cours d'hospitalisation. Aucun lien causal ne peut être établi entre cette mortalité et le sous dosage de la gentamicine. **Conclusion :** Cette étude portant sur le profil pharmacocinétique de la gentamicine des patients septiques hospitalisés en réanimation, a mis en évidence un sous dosage de tous les patients, ainsi qu'une prévalence élevée des résistances à cet antibiotique. Les résultats ont montré une variabilité importante des paramètres pharmacocinétiques, notamment de la Cmax et de la demi- vie d'élimination. Ces observations soulignent la nécessité d'une augmentation de la posologie de la gentamicine chez les patients septiques en réanimation, en prenant en compte la fonction rénale et guidée par un suivi thérapeutique. Une telle approche permettrait d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en limitant les effets toxiques de la gentamicine. Enfin cette étude met en lumière l'importance d'une collaboration entre la pharmacologie et la réanimation et ouvre la voie de l'élaboration de protocoles antibiotiques adaptés à notre contexte (ressources et spécificités du service de réanimation du CHU de Bouaké).

## Références

1. 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 Med. 2021;47(11):1181-247.

2. **World Health Organization.** Global report on the epidemiology and burden of sepsis [Internet]. 2020 [cité 3 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>
3. **Coste A, Deslandes G, Jalin L, Corvec S, Caillon J, Boutoille D, et al.** PK/PD targets of amikacin and gentamicin in ICU patients. *Med Mal Infect.* 2020;50(8):709-14.
4. **Morton B, Stolbrink M, Kagima W, Rylance J, Mortimer K.** The Early Recognition and Management of Sepsis in Sub-Saharan African Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):2017.
5. **Niengo Outsouta G, Monkessa CMME, Elombila M, Gallou Leyono-Mawandza PD, Ontsira Ngoyi EN, Tsouassa Wa Ngono GB, et al.** Sepsis et choc septique en réanimation à Brazzaville (Congo). *Health sci dis.* 2023;24 (1):101-8.
6. **Ayé D.** États septiques graves de l'adulte en réanimation au chu d'angré : (...) - Société de l'Anesthésie Réanimation d'Afrique Francophone [Internet]. [cité 24 mai 2025]. Disponible sur: <https://web-saraf.net/Etats-septiques-graves-de-l-adulte-en-reanimation-au-chu-d-angre-prevalence.html>
7. **Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, et al.** Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(1):21-7.
8. **Société Française D'Anesthésie Et De Réanimation.** Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23(10):1020-6.
9. **Roger C, Louart B, Elotmani L, Barton G, Escobar L, Koulenti D, et al.** An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Ann Intensive Care.* déc 2021;11(1):49. doi:10.1186/s13613-021-00834-4
10. **Ango PD, Konan KD, Kouamé KA, Sai SS, Tchimou AY, Adingra SC, et al.** Écologie Microbienne des Surfaces et Dispositifs Médicaux au Service de Réanimation du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Treichville. *Health Sci Dis.* 2020;21(1).
11. **Mulatu HA, Bayisa T, Worku Y, Lazarus JJ, Woldeyes E, Bacha D, et al.** Prevalence and outcome of sepsis and septic shock in intensive care units in Addis Ababa, Ethiopia: A prospective observational study. *Afr J Emerg Med.* 2021;11(1):188-95.
12. **Guibla I, Ilboudo SC, Bonkougou P, Traore SIS, Yaro II, Romba B, et al.** Sepsis en Réanimation: Épidémiologie, Modalités Thérapeutiques et Mortalité au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso. *Health Sci Dis.* 2021 ;22(4).
13. **Irié Bi GS, Pete Y, Tadet J, Koffi N, Kouassi OC, N'da-Koffi C et al.** Epidemio-clinical, bacteriological, therapeutic and evolutionary characteristics of the ventilator-associated pneumonia in intensive care unit in Bouaké (Ivory Coast). *Rev Afr Anesth Med Urg.* 2019;24(2):9-16.
14. **Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al.** Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide data from the ICON audit. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy313.
15. **Roger C, Nucci B, Louart B, Friggeri A, Knani H, Evrard A, et al.** Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):208-12.
16. **Demczar DJ, Nafziger AN, Bertino JS.** Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(5):1115-1119.
17. **Commandeur D, Eyrieux S, Le Noël A, Nguyen VB, Giacardi C, Danguy Des Déserts M, et al.** Monitoring of aminoglycosides in intensive care. *Med Mal Infect.* 2010;40(2):94-99.
18. **Paul M, Leibovici L, Grozinsky S, Silbiger I, Soares-Weiser K.** Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for treating sepsis. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001 ;(4): CD003344.