



Risque rénale des aminosides dans le choc septique

Marie Soulat

► To cite this version:

Marie Soulat. Risque rénale des aminosides dans le choc septique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00952648

HAL Id: dumas-00952648

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00952648>

Submitted on 27 Feb 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Thèse n° 105

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Marie Soulat

Née le 13 Octobre 1985 à Pau

Le 30 octobre 2013

**RISQUE RENAL DES AMINOSIDES DANS LE CHOC
SEPTIQUE**

Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Alexandre Boyer

Jury

Monsieur le Professeur D.GRUSON
Monsieur le Docteur D.NEAU
Monsieur le Docteur M.BIAIS
Monsieur le Docteur M.THICOIPE
Monsieur le Dr G.VALDENAIRE

Président
Jury
Jury
Jury
Jury

Remerciements

Merci au **Docteur Alexandre Boyer** qui a été un directeur de thèse exemplaire avec toute sa disponibilité, sa pédagogie, sa gentillesse et surtout sa patience.

Un grand merci au **Professeur Didier Gruson** pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury de thèse. Un Corse parmi des Basques, mélange audacieux.

Je remercie sincèrement le **Professeur François Sztark** d'avoir fait le rapport de cette thèse.

Je remercie le **Professeur Didier Neau** de m'avoir fait l'honneur d'être l'un des membres du jury.

Je tiens à remercier particulièrement le **Dr Guillaume Valdenaire** qui n'a pas hésité à m'aider et à devenir donc un des membres de mon jury de thèse, représentant ainsi à merveille le visage de la médecine d'urgence intra hospitalière.

Je remercie le **Dr Thicoipe** d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et de m'accueillir au sein de l'équipe de SAMU 33. J'espère être à la hauteur de ses attentes ainsi que de celles de mes collègues et des patients.

Un grand merci également au **Dr Matthieu Biais** d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et de tout l'investissement et l'encouragement dont il fait preuve à l'égard de tous les jeunes DESC de médecine d'urgence.

Je remercie toute l'équipe de réanimation médicale, médecins, équipe para médicale, internes qui m'ont accompagnée dans mes premiers pas d'interne en médecine.

Milesker à toute l'équipe des **urgences du centre hospitalier de la côte basque** qui m'a formée et a confirmé ma vocation pour la médecine d'urgence pendant ces 2 années.

Milesker à toute l'équipe de la **pédiatrie de Bayonne**, qui a révélé en moi quelque chose de merveilleux que je ne soupçonnais pas.

Milesker à ma très chère **Marie Claude Gemain**.

Merci aux **Docteurs J2B et H**, les champions de la cardiologie. Merci de m'avoir coachée durant les derniers mois difficiles de mon internat avec beaucoup d'humour et de gentillesse.

A mes parents, vous qui m'avez soutenue depuis le premier jour avec un amour infini et un soutien sans faille. Je vous aime. Milesker.

Milesker à Charlotte ma petite sœur, qui a été durant ces deux années bayonnaises une amie, une confidente, une épaule solide, une vraie maman, un repère. Je suis très fière de toi.

Milesker à Baptiston mon petit frère. Merci pour ton esprit, ton humour, pour ces éclats de rire et l'amour que tu m'apportes discrètement à l'image d'un petit frère à sa grande sœur.

A mes deux grands mères, Amanie et Mamie.

A mes grands pères, Aïtani et Papy qui ont veillé sur moi chaque jour du haut de leurs nuages.

A toute ma famille basque ou non,

Mariki, Jean Ba, Guillaume et Clément, Maya, Jérôme, Lolichon, Jeanneton, Peter, Marie Laure, Pierre, Simon, Dominique, Vincent, ma petite et très chère Anne Laure, Jean François. A Pépette, ma deuxième maman.

A mes amis, les vrais, avec qui j'ai partagé les meilleurs moments comme les pires et qui m'ont donné leur amitié de façon inconditionnelle :

Nicolas mon si précieux gitan et maintenant Sarah. Camille et JB. Merci pour tout.

Catherine, Romo (même si tu ne m'aimes pas moi si !), Marine, Annso, mon très cher Bigorn, Pascaloche, manoushka, Galou, Hélène, Sophie, Pic, Jb Mic, Delarche, Vincent, Alix, Cassonette et Sandou, les Sardines, Philou, ma très précieuse Cécile, mon cher Gomech, Brisson, Juju, Marie, Claire, Hubert et Mag, Adeline et Nanou, ma Bonnie chérie, Jojo, ma petite Lise Lizou et tes mots magiques !

A Marcel, Nana, Léo, Gigi, Nike, Boubinou, Coco, Gary et bien sûr mon Douglas.

Je remercie enfin **mon tendre Tahar**, pour tout l'Amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien malgré mon caractère « facile ».

Résumé

Objectif. – Evaluer la survenue d’une insuffisance rénale chez des patients en sepsis grave de réanimation médicale traités par aminosides.

Patients et méthode. – Étude monocentrique observationnelle rétrospective de patients de réanimation médicale atteints de sepsis sévère ou choc septique traités ou non par un aminoside (amikacine ou gentamicine). Les posologies utilisées étaient de 7 mg/kg/jour pour la gentamicine, et de 20-25 mg/kg/jour pour l’amikacine. Un score de propension à recevoir des aminosides ou non a été élaboré en fonction de variables jouant selon nous un rôle dans le choix de prescrire ou non ce traitement. Pour déterminer les facteurs de risque associés à l’insuffisance rénale de façon indépendante, nous avons établi un modèle de Cox ajusté sur le score de propension à recevoir des aminosides ou non, sur l’évolution du score SOFA entre J1 et J3 inclus, et sur le nombre de traitements néphrotoxiques reçus après J1. Une analyse des facteurs de risque de mortalité chez ces patients en sepsis grave entre J0 et J28 a été réalisée.

Résultats. – 214 patients ont été inclus dont 150 traités par aminosides. 35 ont présenté une insuffisance rénale (16,3%). Il n’y a pas de différence dans la survenue d’une IR chez les patients en sepsis grave traités par aminosides ou non (0,75 (95% IC 0,32-1,76) ; $p=0,51$). Il n’y a pas d’impact sur la mortalité chez les patients recevant ou non des aminosides (0,78 (95% IC 0,47-1,30) ; $p=0,34$).

Conclusion. – Les aminosides ne représentent pas un risque rénal chez les patients en sepsis grave et ceci même en l’absence de recommandations quant à leur modalité d’administration. Il n’y a pas non plus de différence de mortalité chez ces patients ce qui relance la controverse actuelle sur l’intérêt de cette prescription dans les sepsis graves.

Mots clés : Aminosides ; Néphrotoxicité ; Sepsis sévère; Choc septique ; Réanimation

Abstract

Objective. – Evaluate the occurrence of renal failure in patients with severe sepsis treated with aminoglycosides in medical intensive care unit.

Patients and methods. – Single-center retrospective observational study of medical ICU patients with severe sepsis or septic shock treated or not with an aminoglycoside (amikacin or gentamicin). The dosages used were 7 mg / kg / day for gentamicin, and 20-25 mg / kg / day for amikacin. A propensity score to receive aminoglycosides or not has been developed based on variables in our playing a role in the choice to prescribe or not this treatment. To determine factors associated with renal failure independently, we have established a Cox model adjusted for propensity score to receive aminoglycosides or not, on the evolution of SOFA score between J1 and J3 included, and the number of nephrotoxic treatment received after J1. An analysis of risk factors for mortality in these patients with severe sepsis between D0 and D28 was performed.

Results. – 214 patients were enrolled, including 150 treated with aminoglycosides. 35 showed renal failure (16.3%). There is no difference in the occurrence of IR in patients with severe sepsis treated with aminoglycosides or not (0.75 (95% CI 0.32 to 1.76), $p = .51$). There is no impact on mortality in patients receiving or not receiving aminoglycosides (0.78 (95% CI 0.47 to 1.30), $p = .34$).

Conclusion. – Aminoglycosides are not a renal risk in patients with severe sepsis and this even in the absence of recommendations regarding their mode of administration. There is also no difference in mortality in these patients thus raising the current controversy about the value of this requirement in severe sepsis.

Keywords: Aminoglycosides, nephrotoxicity, severe sepsis, septic shock, resuscitation

Table des matières

Remerciements	3
Résumé	6
Abstract	7
Table des matières	9
Introduction générale.....	14
I. Le Choc septique.....	14
1. Définition.....	14
2. Epidémiologie.....	15
3. Etiologie et pathogénie.....	15
a) Rôle des microorganismes lors du sepsis.....	16
b) Activation de la coagulation lors du sepsis.....	17
4. Conséquences physiopathologiques.....	18
a) Conséquences hémodynamiques.....	18
b) Anomalies de la microcirculation.....	19
c) Anomalies d'oxygénation des tissus.....	19
d) Conséquences rénales.....	20
✓ Mécanismes moléculaires hémodynamiques.....	20
✓ Mécanismes moléculaires inflammatoires.....	21
✓ Microthromboses glomérulaires.....	21
✓ Aggressions directes.....	21
5. Prise en charge thérapeutique.....	22
a) Remplissage vasculaire.....	22
b) Catécholamines.....	23
c) Traitement anti infectieux.....	23
II. Aminosides.....	26
1. Historique.....	26
2. Classification.....	27
3. Structure.....	28
4. Mécanisme d'action.....	28
5. Spectre d'activité.....	29
6. Pharmacocinétique.....	30
7. Pharmacodynamique.....	31
a) Effet bactéricide concentration dépendant.....	31
b) Effet post antibiotique.....	32
c) Résistances adaptatives.....	32
8. Mécanismes de résistance acquise.....	33
✓ L'inactivation enzymatique.....	33
✓ Altération de la cible ribosomale.....	33
✓ Défaut de perméabilité cellulaire.....	33
9. Indications.....	34

10. Effets secondaires.....	36
III. Risque rénal.....	38
1. Insuffisance rénale.....	38
a) Physiopathologie.....	38
b) Caractéristiques sémiologiques de la néphropathie.....	39
c) Histologie.....	39
d) Evolution.....	40
e) Facteurs de risque.....	40
2. Modalités d'administration.....	42
a) Dose unique journalière.....	42
b) Voie d'administration.....	43
c) Posologies.....	44
d) Principe d'association.....	46
e) Durée du traitement.....	47
3. Surveillance du traitement : monitoring.....	48
4. Incertitudes et controverses.....	50
Matériel et méthode.....	52
1. Objectif de l'étude.....	52
2. Patients et méthode.....	52
a) Lieu de l'étude.....	52
b) Patients.....	52
3. Paramètres étudiés.....	56
a) Critère principal de jugement.....	56
b) Paramètres pouvant jouer un rôle indépendant du traitement aminoside sur la survenue d'une insuffisance rénale.....	56
4. Méthodologie statistique.....	58
a) Nombre de patients attendus.....	58
b) Objectif principal.....	58
5. Considérations éthiques.....	60
6. Définitions.....	61
a) Score RIFLE.....	61
b) Indice de gravité simplifié.....	62
c) Score SOFA.....	63
Résultats.....	64
1. Analyse univariée des variables associées à la mise sous traitement par AG.....	64
2. Analyse multivariée des variables associées à la mise sous traitement par AG.....	66
3. Score de Propension.....	68
4. Analyse du critère principal de jugement.....	71
a) Description globale de la population incluse.....	71
b) Analyse du score de propension de la population analysée à J3 (n=214).....	74
c) Analyse du critère de jugement principal.....	75
d) Analyse de robustesse.....	79
5. Modalités de prescription des aminosides.....	80

6. Facteurs de risque de mortalité entre J0 et J28.....	82
Discussion.....	85
1. Risque rénal des aminosides.....	85
2. Facteurs décisionnels de prescription des aminosides.....	87
3. Mortalité entre J0 et J28.....	89
4. Modalités de prescription des aminosides.....	90
5. Limites de l'étude.....	92
Conclusion.....	93
Bibliographie.....	95
Abréviations.....	107
Serment Médical.....	109

Avant propos

Découverts en 1944 par Waksman, les aminosides représentent une classe d'antibiotiques de choix dans le traitement des sepsis graves. Rapidement, les praticiens se sont heurtés à l'effet néphrotoxique de ces antibiotiques les poussant à prescrire d'autres molécules telles que les fluoroquinolones non sans favoriser l'émergence de germes résistants. Ainsi la balance bénéfice risque de la prescription des aminosides en réanimation est délicate car leur efficacité est d'autant plus attendue que leur néphrotoxicité est crainte.

Pendant les 48 premières heures de réanimation, la fonction rénale des patients est altérée dans 35 à 45 % des cas quelle qu'en soit la cause.¹⁰¹ En outre, des traitements néphrotoxiques (vancomycine, diurétiques...) sont souvent utilisés à ce stade. Or il est maintenant clair que même de petites perturbations de la fonction rénale peuvent aggraver le pronostic de tels patients.¹⁰¹

Une attention particulière à la prescription d'aminoside pourrait permettre de réduire les risques et donc de continuer à les utiliser dans ce contexte. D'une part, le concept de "Once Daily Dose" appliqué aux aminosides a montré une réduction de leur néphrotoxicité (NT).¹⁰⁴ Le fait que la fixation des aminosides aux récepteurs des cellules tubulaires rénales soit saturable explique parfaitement ce résultat.⁵⁶ D'autre part, une durée courte d'aminoside (<6j) y compris avec des doses importantes chez des patients de réanimation n'a pas conduit à plus de NT.¹⁰³ Ces deux mesures ont été essentiellement testées en dehors de contextes de sepsis graves. Dans ce contexte particulier, propre aux patients de réanimation, une étude récente a suggéré que le sepsis et l'hypo-perfusion qui lui est consécutive seraient prépondérants sur la toxicité propre des aminosides.¹⁰⁵ C'est pourquoi de nombreuses équipes continuent d'utiliser les aminosides en réanimation y compris en cas de perturbation de la fonction rénale, alors même qu'aucune recommandation n'existe dans la littérature médicale du sepsis sévère ou du choc septique concernant la balance bénéfice risque des aminosides.¹²

Introduction générale

I. LE CHOC SEPTIQUE

1. Définition

Le sepsis est caractérisé par la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique et d'une infection. Il est qualifié de grave lorsqu'il s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organes. Le choc septique est l'association d'un sepsis et d'une défaillance cardiovasculaire.¹ Ces définitions ont été clairement établies par la conférence de consensus française sur la prise en charge hémodynamique du sepsis en 2005 (Tableau 1).

Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3 °C ou < 36 °C Fréquence cardiaque > 90 b/min, Fréquence respiratoire > 20 c/min Glycémie > 7,7 mmol/l Leucocytes > 12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³ ou > 10 % de formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire > 2 s Lactatémie > 2 mmol/l
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactatémie > 4 mmol/l ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) : - Respiratoire : PaO ₂ /FIO ₂ < 300 - Rénale : créatininémie > 176 micromol/l - Coagulation : INR > 1,5 - Hépatique : bilirubine > 35 mmol/l - Thrombocytopénie : < 10 ⁵ /mm ³ - Fonctions supérieures : Score de Coma de Glasgow < 13
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg

Tableau 1. Définition sepsis, sepsis grave, choc septique. D'après la Conférence de Consensus Sfar, SRLF :
*Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu), octobre 2005.*²⁵

2. Epidémiologie

L'incidence annuelle des formes graves d'infections oscille entre 50 et 95 cas pour 100000 habitants.² Un patient sur dix hospitalisé pour infection va évoluer vers le sepsis sévère ; 3 % des sepsis sévères vont progresser vers le choc septique.³ Le choc septique et le sepsis sévère correspondent respectivement à 14,6% et 30% des admissions en réanimation en France, la moitié provenant des services d'urgences.¹¹ Il s'agit d'un véritable problème de santé publique.

Les infections surviennent essentiellement aux deux extrémités de la vie. Vieillesse et infections sont intimement liés : le risque de développer une infection sévère croît significativement à partir de 60 ans, puis de façon exponentielle.⁴ Actuellement, la mortalité du choc septique reste encore élevée et avoisine 32% malgré d'importants progrès.⁵

3. Etiologie et Pathogénie

L'état de choc se définit comme une insuffisance respiratoire cellulaire aiguë secondaire à une insuffisance circulatoire aiguë entraînant une baisse de la délivrance effective en oxygène (O_2) aux tissus provoquant une véritable crise énergétique cellulaire. Cette situation, rapidement irréversible, correspond au recours à la voie anaérobie. Dans ce contexte, l'utilisation du lactate dans le but de synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) est inefficace. Il existe une accumulation d'ions H^+ et de lactate intracellulaire responsable de l'apparition d'une acidose métabolique et d'une hyperlactatémie.

La physiopathologie des états septiques graves reste imparfaitement comprise en raison de la complexité de la réaction inflammatoire induite par l'infection.

a) Rôles des microorganismes lors du sepsis

Le sepsis correspond à la dissémination à l'ensemble de l'organisme d'une réaction inflammatoire initiée au niveau du site infecté,⁶ qui sera à l'origine d'une défaillance multi viscérale caractérisant les états septiques graves. L'initiation de cette réaction inflammatoire démarre au niveau de la membrane des cellules de l'immunité (macrophages, polynucléaires). A la surface de chaque agent pathogène, on trouve une empreinte moléculaire *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) qui sera rapidement identifiée par les *Toll Like Receptors* (TLR), récepteurs des cellules immunitaires. A un type de PAMP correspond un TLR. Ainsi les bacilles gram négatifs ont pour PAMP le lipopolysaccharide (LPS) et pour récepteur le TLR 4. Leur mise en contact crée le complexe membranaire de signalisation cellulaire qui va induire l'activation du facteur transcriptionnel nucléaire (NFκB) dont le rôle est central dans l'induction de la production des protéines de l'inflammation notamment les cytokines.

Dans cette famille de cytokines on reconnaît le facteur de nécrose cellulaire (TNFα) et l'interleukine 1 (IL1), qui semblent responsables de la plupart des symptômes cliniques et des complications du choc septique (Cf. figure 1).

Parmi les autres médiateurs, on retrouve :

- le complément responsable de l'activation des leucocytes
- le « *Platelet Activating Factor* (PAF) » altérant la perméabilité des cellules
- les produits de l'acide arachidonique dont les prostaglandines qui sont vasodilatatrices, anti inflammatoires et anti agrégantes plaquettaires ou le thromboxane qui à l'inverse est vasoconstricteur et proagrégant plaquettaire
- les radicaux libres (O₂) impliqués dans la défaillance multi viscérale.

Pour finir, le monoxyde d'azote (NO), responsable d'une vasodilatation artérielle, est produit en grande quantité au cours du sepsis secondairement à la production et à l'activation de la NO synthétase inductible (NOSi).^{7,8}

Il existe donc une dualité de la réaction inflammatoire : protectrice vis-à-vis du phénomène infectieux (production des cytokines qui permettent le recrutement et l'activation immunitaire) et délétère vis-à-vis du système cardiocirculatoire (réponse cytokinique systémique, vasoplégie, dépression myocardique, choc).

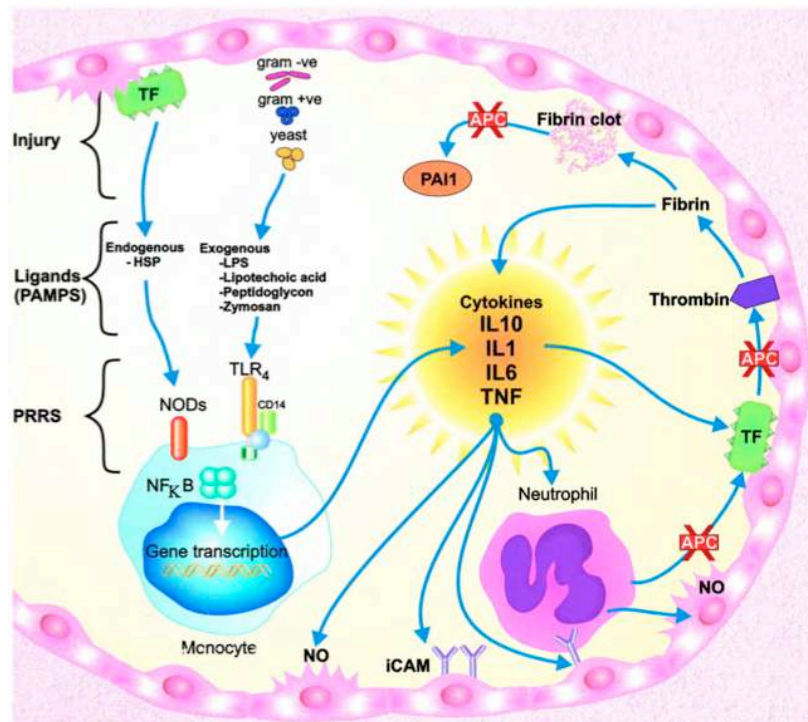


Figure 1. Schéma simplifié de la réponse immunitaire innée à l'infection et de l'altération tissulaire responsable de l'activation des cytokines pro inflammatoires et de la cascade de la coagulation. D'après Holmes, Chest, 2009.⁹

b) Activation de la coagulation lors du sepsis

L'activation de la cascade de la coagulation au cours du choc septique est secondaire à la mise en jeu du facteur tissulaire exprimé à la surface des cellules endothéliales ou monocytaires suite à l'agression microbienne. Il se lie au facteur VII activé. Il en résulte un complexe facteur tissulaire – facteur VIIa qui active la thrombinoformation, par le biais des facteurs de la voie commune de la coagulation V et VIII. La thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine qui se polymérisent et forment un thrombus. Les plaquettes, les anticoagulants naturels (antithrombine III, protéine C et S, α 1-protéinase inhibiteur), les facteurs de la coagulation et le fibrinogène sont consommés dans la formation de ce thrombus. Leur diminution peut rendre compte de l'extension du processus thrombotique.

4. Conséquences Physiopathologiques

a) Conséquences Hémodynamiques

La survenue d'une défaillance circulatoire au cours du sepsis est un événement de mauvais pronostic : la mortalité qui atteint 20 à 30 % dans le sepsis, passe de 40 à 70 % en cas de choc septique. À la phase aiguë du sepsis sévère, c'est la défaillance la plus fréquemment retrouvée.¹¹

Deux phases se succèdent généralement dans un choc septique : l'une hyperkinétique pendant laquelle l'augmentation du débit cardiaque (QC) arrive à compenser la baisse des résistances vasculaires, puis l'autre, hypokinétique, correspondant à la chute du QC, des résistances vasculaires et de la pression artérielle, consécutives à l'action inotrope négative des médiateurs libérés par l'inflammation.

Dans les premières heures d'évolution du choc septique, la composante prédominante de la défaillance circulatoire est l'hypovolémie qui fixe clairement le pronostic lorsqu'elle n'est pas rapidement corrigée.¹² Elle est de deux types :

- **hypovolémie relative** secondaire à une réduction du tonus vasculaire par production massive de NO à l'origine d'une vasodilatation et d'une diminution de la réponse vasculaire aux catécholamines.¹³
- **hypovolémie vraie**, soit une diminution du volume circulant par fuite capillaire et pertes insensibles sous l'effet de la thromboxane A2 mais également par une altération endothéliale directe.

Parallèlement à la défaillance vasculaire, on retrouve constamment une défaillance myocardique précoce au cours du choc septique dont le traitement ne semble nécessaire que chez 10 à 20 % des patients.¹² Cliniquement, on retrouve une diminution de la force contractile du myocarde et une dilatation ventriculaire en réponse au remplissage, l'absence de dilatation semblant de mauvais pronostic.^{14,15}

La défaillance vasculaire et la dysfonction myocardique représentent les éléments déterminants de l'altération de la perfusion tissulaire à la phase précoce du choc septique, qui est à l'origine de la diminution de la saturation veineuse en oxygène et de l'hyperlactatémie sanguine.

b) Anomalies de la microcirculation

Au cours du choc septique, les organes ne vont pas présenter le même profil de redistribution micro vasculaire d'où le terme de choc distributif.⁸

Ce phénomène s'explique par les altérations endothéliales induites par le sepsis qui sont à l'origine d'un défaut d'adaptation du débit régional. On observe ainsi une augmentation du nombre de capillaires non perfusés et donc une augmentation de la distance entre certaines zones tissulaires et le capillaire perfusé le plus proche.¹⁶ Combiné avec l'œdème interstitiel, il en résulte une diminution de la pression partielle locale en oxygène.¹⁷

c) Anomalies de l'oxygénation des tissus

Le transport artériel en O₂ (TaO₂), produit du QC et du contenu artériel en O₂ (SaO₂) doit répondre aux besoins de l'organisme.

$$\text{TaO}_2 = \text{Qc} (\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,34) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

La différence de concentration en O₂ entre le sang veineux mêlé (SvO₂) et le sang artériel traduit la consommation d'O₂ (VO₂) par les tissus.

Au cours du choc septique, le TaO₂ est altéré par baisse du QC, mais aussi par l'altération des

échanges gazeux pulmonaires. À l'inverse, la demande en O₂ est forte (agitation, fièvre) mais les microlésions endothéliales ne permettent pas aux tissus l'extraction correcte de l'oxygène circulant générant une hypoxie tissulaire diffuse dont rendent compte l'augmentation de la SvO₂ et des lactates. Il existe donc une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène de l'organisme lors du choc septique.

Sur le plan organique, ces mécanismes expliquent, en grande partie la survenue de dysfonctions d'organes à savoir pulmonaire, neurologique, hématologique, digestive ou rénale. Nous allons tout particulièrement nous intéresser à cette dernière.

d) Conséquences rénales

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est constatée chez 35% des patients de réanimation.¹⁸ L'origine infectieuse en est la principale cause puisqu'elle est responsable de la moitié de ces IRA.¹⁹ L'insuffisance rénale aiguë survient chez 19% des patients en sepsis, 23% des patients en sepsis sévère, et 51% des patients en état de choc septique et ayant des hémocultures positives.^{20, 21} La combinaison entre une IRA et un sepsis est associée à 70% de mortalité, contre 45% chez les patients ayant une IRA isolée.²⁶

La physiopathologie de l'IRA au cours du sepsis est complexe et reste mal comprise, en revanche il est certain qu'elle résulte de plusieurs mécanismes :

✓ Mécanismes moléculaires hémodynamiques

Lors du sepsis, on constate une vasodilatation systémique provoquant une hypotension artérielle à l'origine de la défaillance multi viscérale. Cependant cette vasodilatation n'est pas constatée au niveau rénal.

En effet, les endotoxines bactériennes stimulent la sécrétion de la NOSi, qui produit le NO, un vasodilatateur artériolaire empêchant donc le maintien de la pression de perfusion. Les barorécepteurs détectent cet état d'hypovolémie relative, activent le système sympathique, ce

qui induit une activation du système rénine angiotensine aldostérone. Au niveau rénal, il en résulte une vasoconstriction de l'artériole afférente qui, associée à l'état de vasoplégie, prédispose à l'IRA ischémique par nécrose tubulaire aigue (NTA).¹⁷

✓ Mécanismes moléculaires inflammatoires

L'atteinte hémodynamique décrite ci dessus diminue l'oxygénation au niveau interstitiel ainsi qu'au niveau des cellules tubulaires provoquant une atteinte inflammatoire à l'origine de lésions ischémiques, nécrotiques puis apoptotiques par stimulation de la voie de signalisation du $\text{TNF}\alpha$.¹⁰

Du fait de cette apoptose, les cellules desquament, forment des bouchons de débris cellulaires entraînant une rétrodiffusion des urines dans le secteur interstitiel. La libération des cytokines telles que le $\text{TNF}\alpha$, est donc fortement stimulée, favorisant la leuco diapédèse à savoir l'infiltration des macrophages et polynucléaires au sein du parenchyme rénal. Il se produit un nouvel œdème inflammatoire et par conséquent s'instaure un cercle vicieux.¹⁰

✓ Micro thromboses glomérulaires

L'activation de la coagulation par l'altération endothéliale et la libération de facteur tissulaire sont à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée. Cette dernière induit la formation de micro thromboses provoquant de multiples lésions intra glomérulaires.¹⁷

✓ Agressions directes

Les infections urinaires type pyélonéphrite aigue représentent une cause fréquente de sepsis et peuvent à elles seules être à l'origine de lésions du parenchyme rénal. Il en est de même pour les abcès rénaux ou d'autres pathologies telles que la leptospirose ou la légionellose.

5. Prise en charge Thérapeutique

La prise en charge du sepsis sévère ou du choc septique est aujourd'hui bien codifiée grâce au guideline international que représente la Surviving Sepsis Campaign élaborée par Dellinger *et coll.*²³ Le message principal réside en la reconnaissance précoce du diagnostic de sepsis sévère ou choc septique par les urgentistes ou les réanimateurs et donc à une optimisation thérapeutique rapide au cours des six premières heures passant par antibiothérapie et remplissage vasculaire adaptés.

a. Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire n'admet **aucun retard** et constitue une urgence **dès le diagnostic** de sepsis sévère ou d'état de choc posé.

Les objectifs d'optimisation hémodynamique au cours des 6 premières heures de réanimation ont été définis par la stratégie nommée « early goal-directed therapy » issue de l'étude de Rivers *et coll.*¹² :

- Pression veineuse centrale comprise entre 8 et 12 mmHg
- PAM 65 mmHg
- Diurèse $> 0,5 \text{ ml kg h}^{-1}$
- Saturation en oxygène de la veine cave supérieure (SvcO₂) à 70% ou saturation du sang veineux mêlé (SvO₂) à 65%

Le respect de ces objectifs dans les 6 premières heures de thérapeutiques actives dans le sepsis sévère ou le choc septique a montré une réduction de la mortalité de 16%.¹²

Pour le remplissage vasculaire au cours du sepsis sévère ou du choc septique, les cristalloïdes (*salé isotonique, ringer lactate*) paraissent être le fluide de première intention.²³ En effet dans cette indication, plusieurs études (VISEP,²⁷ CRYTSMAS,²⁸ 6S,³¹ et CHEST³²) ont démontré que les hydroxyéthylamidons (HEA), malgré un fort pouvoir d'expansion volémique, avaient

des effets délétères tant sur la mortalité^{27, 28, 31, 32} que sur la fonction rénale²⁷ avec plus de recours à l'hémodialyse chez ces patients de réanimation.^{28, 31, 32}

Le remplissage vasculaire s'effectue par séquences de 500ml de cristalloïdes isotoniques en 15 min. Ces séquences doivent être répétées jusqu'à obtention d'une PAM>65 mmHg en l'absence de signe d'œdème pulmonaire.²⁵

b. Catécholamines

L'altération conjointe de la fonction cardiaque (diminution de la contractilité myocardique) et circulatoire (diminution du tonus vasoconstricteur) se traduit cliniquement par une hypotension réfractaire au remplissage et péjorative sur un plan pronostique. Ainsi, au cours du choc septique, le remplissage doit être rapidement accompagné d'une administration de drogues vasoactives.²⁵ La mise en route d'un tel traitement est recommandée d'emblée en cas de PAD inférieure à 40 mmHg ou après l'absence d'efficacité d'épreuves de remplissage successives bien conduites, soit ne permettant pas l'obtention d'une PAM>65 mmHg.²⁵ L'agent de première intention est la noradrénaline. Elle augmente la PAM par un effet vasoconstricteur avec une faible répercussion sur la fréquence cardiaque, avec moins d'augmentation du volume d'éjection systolique et en étant moins arythmogène que la dopamine.

c. Traitement anti-infectieux

Le traitement antibiotique doit être débuté par voie intra veineuse, dans la **première heure** suivant le diagnostic de sepsis sévère ou choc septique. Ceci est une réelle urgence puisque nous savons maintenant grâce aux travaux de Kumar *et coll*,^{24,29} que la survie constatée après administration d'une antibiothérapie adaptée dans l'heure approche les 80% alors que la mortalité croît de 7% à chaque heure de retard passée en hypotension sans antibiotique (cf. Figure 2).

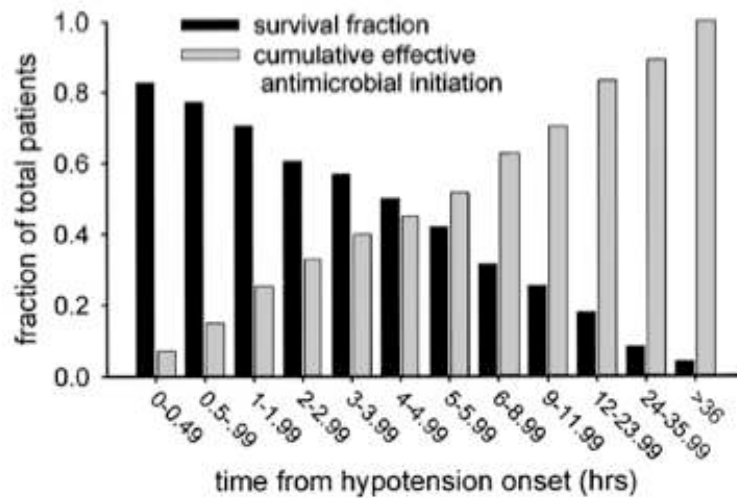


Figure 2. Association entre survie et rapidité d'instauration d'une antibiothérapie efficace dans le choc septique. D'après Kumar et coll.²⁹

L'antibiothérapie doit être instaurée après avoir réalisé des prélèvements guidés selon la clinique et comprenant au moins deux hémocultures dont au moins une obtenue par ponction percutanée et une obtenue sur chaque accès veineux de plus de 48 heures.²³

Le choix de l'antibiothérapie reste empirique et souvent basé sur une association d'antibiotiques comme par exemple une β lactamine de spectre élargi associé à un aminoside dans un sepsis à BGN. Cette association a pour but d'élargir le spectre, mais aussi de créer une synergie entre les deux antibiotiques choisis et de limiter l'émergence des mutants résistants. L'administration antibiotique doit aussi permettre une pénétration adéquate dans le tissu présumé source de l'infection d'autant plus que le volume de distribution (Vd) est élevé dans ce contexte. Il faut enfin tenir compte du contexte clinique (anamnèse, antécédents du patient notamment traitement antibiotique dans les 3 mois, sémiologie clinique) et de l'écologie bactérienne. Quand un pathogène est identifié, une monothérapie peut être envisagée, sauf si le germe est un *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie multi résistante ou chez le patient en neutropénie.

Deux méta-analyses n'ont pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation d'une association d'antibiotiques chez des patients immunocompétents (sepsis ou bactériémie à gram négatif).^{92, 95}

Néanmoins, récemment, Kumar *et coll.* publient une analyse rétrospective montrant que 29% des patients en choc septique bénéficiant d'une association d'antibiotiques décèdent comparé à 36 % chez ceux ne recevant qu'une monothérapie ($p= 0.0002$). Dans cette étude, l'administration d'une association d'antibiotiques dans le choc septique est également associée à une réduction significative des mortalités en réanimation, et à une augmentation du nombre de jours sans ventilation mécanique.²⁹

Ce traitement sera réévalué toutes les 48-72 heures puis secondairement adapté afin de réduire les risques de résistance, de toxicité et de coût.²³ Sa durée dépend du site infecté et de l'état immunitaire du patient et peut être guidée par l'évolution clinique.

II. AMINOSIDES

1. Historique

En 1915, Waksman isole un champignon, *l'Actinomyces griseus*, qui prendra en 1943 le nom de *Streptomyces griseus*.³⁵ En 1932, il fut chargé par l'American National Association de comprendre le mécanisme de la destruction rapide du bacille tuberculeux dans la terre. Il rapporte cette instabilité du bacille à l'action antagoniste d'autres microbes également présents dans le sol. Waksman propose le terme « antibiotique » pour définir une substance antibactérienne produite par un microbe et antagoniste d'un autre microbe ; simultanément, il développe une série de tests afin d'isoler de nouveaux antibiotiques. Une première molécule provenant de *l'Actinomyces griseus*, l'actinomycine, se révèle toxique.

En 1944, les cultures effectuées par l'un de ses assistants, Albert Schatz, aboutissent à une nouvelle molécule à partir de l'actinomycine de 1915. Le produit est administrable à l'homme et enrichi d'une activité antibiotique *in vitro*. Waksman, Schatz et l'un de leurs collaborateurs, Bugie, démontrent l'efficacité de ce nouveau produit, la streptomycine, sur plusieurs bactéries, dont le bacille tuberculeux. Waksman participe à sa caractérisation biochimique et à son développement clinique.

Schatz est le premier auteur de la publication princeps,³⁶ et cosigne avec Waksman un autre article cette même année 1944.³⁷

En 1952, Waksman reçoit le prix Nobel pour cette découverte importante.³⁸

En 1949, la néomycine est isolée du champignon portant le nom de *Streptomyces fradiae*,³⁹ rapidement suivie par la kanamycine à partir du *Streptomyces kanamycetus* en 1957.⁴⁰

En 1963, la gentamicine est isolée de l'actinomycète *Micromonospora purpurea*.⁴¹ La netilmicine, introduite en 1976, est un dérivé semi-synthétique la sisomicine venant aussi d'une espèce de *Micromonospora*.⁴²

La tobramycine a été produite à partir du *Streptomyces tenebrarius* en 1967,⁴³ et l'amikacine

qui fut introduite en 1972, est un dérivé semi synthétique de la kanamycine.⁴⁴

Les aminosides dérivés de *Streptomyces* s'écrivent avec un « y » « -mycine ». Ceux dérivés d'*Actinomyces* s'écrivent avec un « i » « -micine ».

La gentamicine, tobramycine, nétilmicine et pour finir l'amikacine sont utilisées dans le traitement des sepsis sévères alors que la streptomycine a plus sa place dans le traitement de la tuberculose.

2. Classification

Les aminosides, également appelés aminoglycosides, ou amino-cyclidols sont constitués de sucres aminés dérivés du noyau 2 doxystreptamine et élaborés par des actinomycètes (amikacine, tobramycine) ou des micromonospora (gentamicine). On peut les classer en deux groupes :

- Naturels

- Streptomycine (antituberculeux) IV
- Kanamycine (réservé à l'exportation) IV
- Gentamicine IV
- Néomycine (trop toxique par voie orale ou parentérale) local
- Tobramycine IV ou nébulisation
- Micronomicine collyre
- Soframycine local

- Hémisynthétiques

- Amikacine IV
- Netilmicine IV
- Isépamycine IV
- Spectinomycine (apparenté aux aminosides utilisé dans le traitement des gonococcies)
IM

3. Structure

Les aminoglycosides sont composés de deux à cinq unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine ($-NH_2$), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino $\rightarrow$ amine, glycoside $\rightarrow$ sucre). La plupart d'entre eux sont construits autour d'un noyau central commun, constitué de 2-déoxystreptamine et de glucosamine. Cette structure minimale correspond à l'antibiotique néamine ou néomycine A. La plupart des aminosides utilisés en clinique comportent d'autres sucres aminés, substitués soit en position 4, soit en position 5 du cycle déoxystreptamine. On a ainsi deux familles d'aminosides :

- Les aminosides 4,6 disubstitués, tels que la kanamycine, la gentamicine ou l'amikacine
- Les aminosides 4,5 disubstitués, tels que la néomycine ou la ribostamycine.

4. Mécanisme d'action

Les aminosides traversent passivement la paroi de la bactérie, puis la membrane cytoplasmique. Cette seconde phase est active et peut expliquer la résistance des bactéries anaérobies par absence de métabolisme oxydatif et lors de conditions physico-chimiques locales défavorables. Les aminosides se fixent ensuite sur la sous-unité 30S du ribosome, entraînant une altération de la synthèse des protéines responsables notamment des phénomènes de mort cellulaire. Ils agissent également sur d'autres cibles (sous-unité 50S, membrane, ADN, ARN...) et provoquent une désorganisation de la membrane bactérienne, des modifications du transport d'électrons, une altération de la synthèse de l'ADN et une dégradation non spécifique de certains ARN.

5. Spectre d'activité

Les aminosides agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. Ce sont des antibiotiques dotés d'une bactéricidie rapide à large spectre.⁴⁶ Ils sont actifs in vitro sur :

- ❖ les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, les différentes espèces d'acinetobactérie et *Pseudomonas aeruginosa* ;
- ❖ les cocci à Gram positif aérobies : essentiellement les staphylocoques, alors que les entérocoques et les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau ;
- ❖ les bacilles à Gram positif aérobies : *Listeria monocytogenes*, corynébactéries.
- ❖ Ils sont en revanche inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et sur *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

La gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine ont une activité microbiologique et des paramètres pharmacocinétiques proches. L'amikacine a des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées, compensées par des concentrations sériques plus élevées. Il existe cependant quelques différences au niveau des spectres d'activité⁴⁷ :

- Cocci à Gram positif : la gentamicine et la nétilmicine sont les molécules les plus régulièrement actives ;
- Entérobactéries : l'amikacine est le seul aminoside actif sur *Providencia spp*, alors que la tobramycine a une activité diminuée sur *Serratia marcescens*. Les souches productrices de β lactamases à spectre élargi (BLSE) présentent une sensibilité globale à la gentamicine et à l'amikacine, variable selon l'espèce, de l'ordre de 50 à 60 % (données ONERBA 2009 – <http://www.onerba.org>) ;
- *Pseudomonas aeruginosa* : la tobramycine est celle qui présente le pourcentage de

résistance le plus bas. Mais, cette résistance est le plus souvent de haut niveau (résistance enzymatique) non accessible à une augmentation de la posologie. À l'inverse, bien que plus fréquente, la résistance à l'amikacine est souvent de bas niveau (résistance par efflux) et accessible à une augmentation de posologie.

- *Acinetobacter baumannii* : la tobramycine et l'amikacine sont les aminosides les plus fréquemment actifs.

6. Pharmacocinétique

Les aminosides sont des molécules polarisées, très hydrosolubles, peu liposolubles, éliminées sans métabolite par les reins, sans sécrétion biliaire ni digestive.

La diffusion tissulaire est très limitée, à l'exception du poumon où le rapport concentration tissulaire/sérique est de 1/1, et du rein où il est de 2 à 3/1. La diffusion est médiocre dans le liquide céphalorachidien (1/10), même en cas d'inflammation ne permettant pas d'obtenir des taux efficaces.

Leurs propriétés pharmacocinétiques sont comparables et caractérisées par un faible Vd de l'ordre de 0,3 à 0,4 l/kg, une fixation aux protéines de l'ordre de 20 % et une demi-vie d'élimination d'environ deux heures chez les sujets à fonction rénale normale. Il existe une phase d'élimination tardive (> 20 heures) par accumulation dans le cortex rénal.

Le pic sérique apparaît 30 minutes après la fin de l'injection intraveineuse. Celui-ci varie selon un modèle tri compartimental : distribution (1/2 vie de 0,2 à 0,4 heure), élimination précoce (2 heures) et élimination tardive (> 20 heures) responsable de la toxicité.

7. Pharmacodynamie

a. Effet bactéricide concentration dépendant

La bactéricidie est définie comme la concentration minimale inhibitrice (CMI). Elle est **concentration-dépendante, intense, rapide, et indépendante d'un effet inoculum.**⁴⁵

L'effet évolue en trois phases : bactéricidie rapide dans la première heure suivant l'injection, puis apparition d'une phase de résistance adaptative pendant laquelle les bactéries, en particulier les bacilles à Gram négatif, entament une période dite réfractaire pendant laquelle la bactéricidie est beaucoup plus lente. Enfin, une phase de recroissance bactérienne peut être observée lorsque la bactérie est de sensibilité diminuée et que la dose d'aminoside est trop faible. L'utilisation de posologies plus élevées et l'augmentation de l'intervalle entre les doses sont un moyen efficace de préserver l'activité bactéricide.

Leur activité est diminuée en anaérobiose, par un pH acide et par la présence de débris cellulaires (pus +++). En revanche, ils gardent une activité bactéricide sur les bactéries quiescentes et leur activité n'est pas modifiée si la densité bactérienne est importante (absence d'effet inoculum).

Le caractère « concentration-dépendant » de la bactéricidie a été validé en clinique par les travaux de Moore et coll.⁴⁹ qui montrent que l'effet clinique dépend du ratio de la concentration maximale obtenue au pic sur la CMI (C_{max}/CMI). L'efficacité est maximale si C_{max}/CMI est supérieur ou égal à 8 à 10 (Figure 3). Ce travail, qui portait sur 236 patients ayant une infection à BGN traitée en association avec une β lactamine, a été confirmé par d'autres travaux.⁵⁰ Il a également été montré, dans l'un de ces travaux, que plus le ratio C_{max}/CMI de la première injection était élevé, plus la probabilité de guérison au septième jour augmentait.⁵⁰

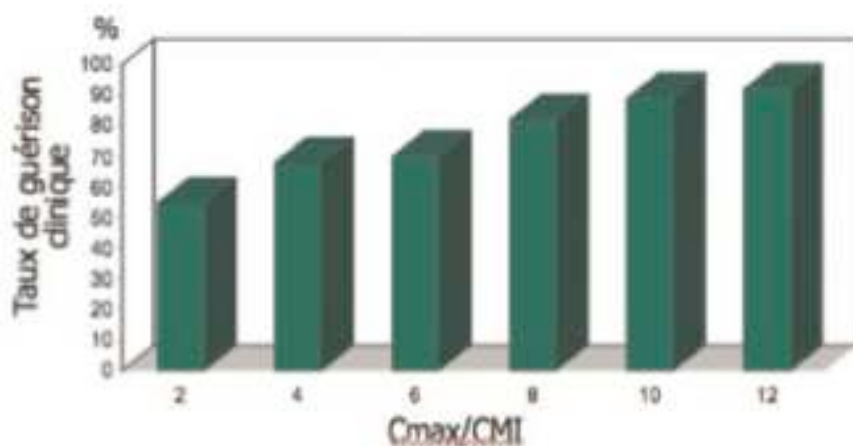


Figure 3. Relation entre C_{max}/CMI et efficacité clinique. D'après Moore et coll.⁴⁹

b. Effet post antibiotique

L'effet post antibiotique (EPA) est défini comme la persistance d'une activité inhibitrice alors que la concentration d'antibiotique a diminué sous le seuil de la CMI. L'EPA des AG est prolongé, de l'ordre de deux à quatre heures *in vitro*, mais quatre à dix fois plus longue *in vivo*.^{51,52} Il autorise l'espacement des injections sans craindre de recroissance bactérienne.⁴⁵

c. Résistance adaptative

Il existe un phénomène de résistance adaptative qui se caractérise par une augmentation marquée des CMI, une diminution de la vitesse de bactéricidie et une réduction de la durée de l'EPA, dès le premier contact entre une bactérie et un aminoside. Ce phénomène est réversible en 24 heures et nettement moins marqué, si on augmente l'intervalle entre les injections. Il a été observé principalement chez le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Escherichia coli*, mais il a également été retrouvé plus récemment chez les staphylocoques.^{53,54}

8. Mécanisme de résistance acquise

L'incidence des résistances est très variable suivant le site géographique, l'année étudiée et le niveau de prescription. Trois mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux aminosides ⁵⁵ :

- ✓ **L'inactivation enzymatique** est le mécanisme le plus fréquent. Il existe trois classes d'enzymes. Chacune peut inactiver plusieurs aminosides et une même bactérie peut sécréter plusieurs enzymes. Le niveau de résistance est variable, allant de la conservation d'une activité bactériostatique à un haut niveau de résistance,⁵⁶ nécessitant une lecture interprétative de l'antibiogramme. Cette résistance se transmet par des plasmides ou des transposons, pouvant provoquer des épidémies intra-hospitalières.
- ✓ **L'altération de la cible ribosomale**, d'origine chromosomique, confère une résistance de très haut niveau. Elle est rare et pose donc peu de problème en pratique.
- ✓ **Le défaut de perméabilité cellulaire**, également d'origine chromosomique, confère une résistance croisée à tous les aminosides et à d'autres antibiotiques. Il est rencontré en particulier chez le staphylocoque et le *Pseudomonas*.

9. Indications

Les indications des aminosides dans les libellés d'autorisation de mise sur le marché et celles qui sont retrouvées dans la littérature sont nombreuses et variées.

Leur utilisation en monothérapie est rare et peut se résumer à la prise en charge de certaines infections urinaires (pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant, notamment en cas d'allergie aux β lactamines ou de résistance aux céphalosporines de troisième génération et pyélonéphrites aiguës gravidiques...).^{34,85}

Dans la quasi-totalité des situations, les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une association dans le but de ⁴⁷ :

- 1) élargir le spectre d'activité du traitement.
- 2) rechercher une synergie bactéricide (essentiellement démontrée *in vitro*).
- 3) prévenir l'émergence de résistances.

Néanmoins, en combinant les résultats de deux méta-analyses, l'une chez le patient en neutropénie fébrile,³⁵ et l'autre chez l'immunocompétent,⁹³ Leibovici retrouve une absence de supériorité et la présence de plus d'effets secondaires (notamment néphrotoxicité) chez les patients atteints de sepsis sévère à BGN et bénéficiant de l'association β lactamine/aminosides contre β lactamine seule.⁸⁵

Par ailleurs, ni étude, ni méta-analyse réalisées dans ce contexte, n'est exempte de problème méthodologique (mélange de patients sévères et d'infection moins sévère, utilisation de β lactamines variées, même au sein de la même étude...).

En ce qui concerne les infections à *P. aeruginosa*, il semblerait qu'une tendance à l'apparition d'un effet synergique dans l'association β lactamine/aminoside soit constatée. Néanmoins les résultats de ces études sur ce sujet restent contradictoires,^{35,93,95,96} et très critiquables (peu d'effectif, non randomisées).

Dans les endocardites à staphylocoque ou streptocoque, les essais randomisés ne recommandent pas l'utilisation d'aminosides. Néanmoins, ces études sont trop nombreuses et

incluent trop peu de patients. Il serait bénéfique à l'avenir d'élaborer des études de puissance suffisante sur ce sujet.⁸⁵

En mars 2011, l'AFSSAPS en collaboration avec la SPILF, publie une mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. Leurs indications y sont ainsi traitées et **sont limitées aux situations suivantes**⁴⁸:

- Chocs septiques non documentés ;
- Traitements probabilistes des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger) ;
- Sujets à risque (immunodéprimés en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose) ;
- Certaines infections urinaires (sepsis sévère à point de départ urinaire³⁴);
- infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), certaines infections à entérocoques ou à streptocoques *viridans* et du groupe B ;
- Endocardites infectieuses à coques à Gram positif et à *Bartonella* spp (préférentiellement la gentamicine voire la nétilmicine) ;
- Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes*.

Dans la majorité des cas, les aminosides sont indiqués seulement :

- en **début de traitement**, quand l'inoculum est potentiellement élevé et qu'il existe des incertitudes sur l'efficacité du traitement ;
- pour une **durée inférieure ou égale à 5 jours**, en raison de leur rapport bénéfice/sécurité d'emploi (activité bactéricide/toxicité corrélée à la durée de traitement).

10. Effets secondaires

La toxicité des aminosides est essentiellement auditive, vestibulaire et rénale. Les risques de toxicité existent chez les sujets sains et sont majorés chez l'insuffisant rénal. Ils sont indépendants de la concentration plasmatique obtenue au pic (Cmax) pour la toxicité rénale, et aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec la Cmax pour les toxicités auditives et vestibulaire.⁴⁶

Par contre, les risques de voir survenir une toxicité rénale auditive et/ou vestibulaire augmentent avec la durée de traitement, pour devenir importants pour tous les traitements de plus de cinq à sept jours, et ce, quels que soient les modalités d'administration.⁵⁷

✓ Ototoxicité

Son incidence varie selon les molécules de 3 à 14 % pour l'atteinte cochléaire et de 1 à 14 % pour l'atteinte vestibulaire. La nétilmicine pourrait être à la fois la moins cochlée- et vestibulo-toxique.⁵⁸

La physiopathologie de ces accidents n'est que partiellement comprise et est attribuée à des lésions irréversibles des cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne.^{59,60} La survenue d'accidents toxiques semble corrélée aux concentrations d'antibiotiques atteintes dans le liquide labyrinthique, où s'accumule l'antibiotique. Les données expérimentales suggèrent que la pénétration des aminosides dans les cellules de l'oreille interne est dose-dépendante, mais saturable. Ainsi, une administration discontinue entraînant un pic sérique élevé mais bref, pourrait être moins toxique qu'une administration continue ou répétée pour une même posologie quotidienne.⁶⁰

L'atteinte vestibulaire se traduit par des vertiges, une ataxie ou un nystagmus, souvent régressifs ou au moins compensés.

L'atteinte cochléaire débute par des acouphènes puis par des pertes auditives commençant

d'abord par les hautes fréquences (effet dont le patient ne se rend souvent pas compte) et évoluant ensuite vers les fréquences conventionnelles, entraînant une surdité qui peut être complète, uni- ou bilatérale, irréversible et non appareillable. L'audiogramme conventionnel mais aussi les potentiels évoqués auditifs, l'électronystagmomètre et l'audiométrie haute fréquence permettent de faire le diagnostic précocement.

Cette toxicité est surtout observée en cas d'association à des facteurs de risque, représentés par des doses quotidiennes élevées, un traitement prolongé, un traitement antérieur par les AG, une insuffisance rénale, une atteinte auditive antérieure et l'association à d'autres médicaments ototoxiques.

Contrairement à la toxicité rénale, la toxicité auditive est irréversible (car elle touche un tissu nerveux).

✓ **Blocage neuromusculaire**

Le blocage neuromusculaire est un effet secondaire rare mais potentiellement dangereux des AG. Cet effet indésirable a été rapporté le plus généralement lors d'irrigation péritonéale avec une solution de néomycine.^{107,108} Cependant, plusieurs cas ont été rapportés pour d'autres AG administrés en intra veineux.^{109,110}

Les données limitées suggèrent qu'il n'y a aucun risque accru de blocage neuromusculaire si les AG demeurent administrés sur le principe de dose unique journalière.¹¹¹

Ainsi, il paraît raisonnable de tenir compte la balance bénéfices/risques avant l'administration d'un traitement par AG chez les patients recevant des agents exerçant déjà une action blocage neuromusculaire ou chez les patients atteints de maladies neuromusculaires type myasthénie grave.¹¹²

III. RISQUE RENAL DES AMINOSIDES

1. Insuffisance rénale

L'incidence de la néphrotoxicité des aminosides est difficile à estimer. Elle était de 10% dans les années 1980 et a probablement diminué, du fait d'une meilleure connaissance de ces antibiotiques et des facteurs de risques associés.

a. Physiopathologie

La toxicité rénale des aminosides est liée au stockage d'une proportion faible mais non négligeable de la dose administrée d'AG (5%) dans les cellules du tube proximal rénal après la filtration glomérulaire.^{56,57,61} Après une injection IV, ils se fixent dans un premier temps sur la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal, au niveau de récepteurs à haute capacité de fixation à savoir des phospholipides acides et notamment la phosphatidylcholine. Rapidement après et de façon saturable, les AG sont transférés par la mégaline, une protéine transmembranaire, avec laquelle ils sont internalisés dans les endosomes puis dans les lysosomes.⁶² La mégaline est exprimée dans les tubules rénaux mais aussi dans d'autres types de cellules d'épithéliums spécialisés type épithélium de l'oreille interne.

Entre le début du traitement et le sixième jour, il apparaît progressivement une altération morphologique et fonctionnelle des lysosomes avec notamment une accumulation de corps lipidiques (corps myéloïdes) qui aboutit à une lyse avec largage d'enzymes lysosomales dans le cytoplasme.⁶³ À partir du septième jour, les lésions sont constituées : souffrance des cellules tubulaires, puis dégénérescence et nécrose des cellules tubulaires. Ces phénomènes retentissent sur la filtration glomérulaire. Secondairement, il existe une régénération cellulaire et une prolifération tubulaire, ce qui explique que dans la majorité des cas l'insuffisance rénale est réversible.

b. Caractéristiques sémiologiques de la néphropathie

Sa survenue est particulièrement insidieuse. Au départ, une polyurie peut être constatée de façon inconstante. Cette dernière peut évoluer vers une insuffisance rénale oligoanurique dans de rares cas. C'est en fait, bien souvent devant l'élévation de la créatinine sanguine que l'on découvre l'atteinte rénale. Celle-ci apparaît entre le 5ème et le 8ème jour de traitement. A cette date on peut dépister une faible protéinurie souvent de type tubulaire, accompagnée parfois d'une leucocyturie.

L'augmentation de certaines enzymes urinaires traduit l'atteinte préférentielle de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales.⁶⁴ Ces enzymes sont : l'alanine aminopeptidase et la N-acetyl- β -D-glucosaminidase. Il est aussi constaté une diminution de la réabsorption tubulaire de la β_2 micro-globuline. Très vite l'urée et la créatinine sanguines augmentent, traduisant la chute de la filtration glomérulaire.

c. Histologie

Les aminosides entraînent une nécrose tubulaire, habituellement limitée aux tubes contournés proximaux. La lésion la plus précoce visible en microscope électronique est une augmentation du nombre et de la taille des lysosomes contenant des phospholipides appelés corps myéloïdes. Ces anomalies lysosomiales ne sont pas toujours associées à une nécrose cellulaire et à une insuffisance rénale. De plus, elles ne sont pas spécifiques de la toxicité des aminosides et peuvent se voir dans d'autres tissus et avec d'autres toxiques.

A un stade plus avancé, on note un gonflement des mitochondries et une diminution ou une perte de la bordure en brosse des cellules épithéliales proximales. Au microscope optique, les tubes ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé et les lumières de certains tubes sont élargies, encombrées de débris cellulaires (cf. figure 4).

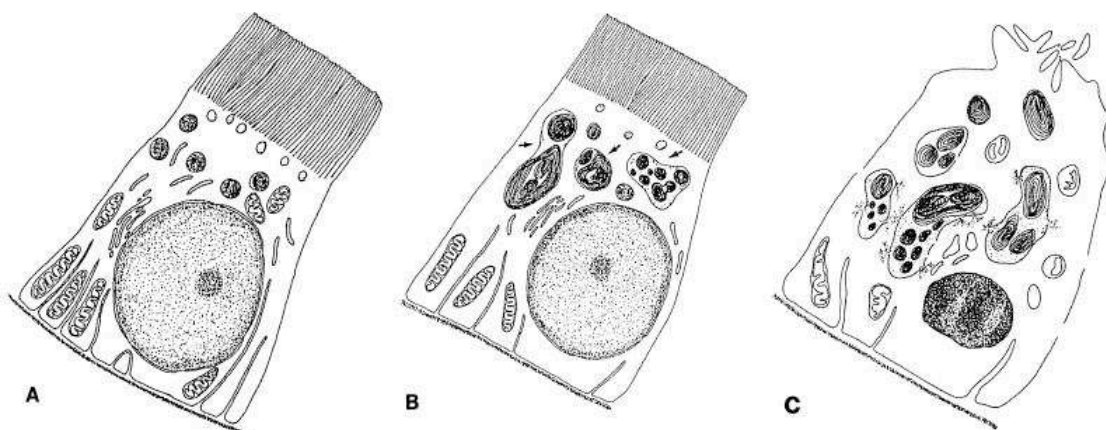


Figure 4. Principales modifications induites par les aminosides dans cellules du tube contourné proximal du rein. D'après Drusano et coll.⁵⁵

Les membranes basales tubulaires persistent, et la régénération cellulaire commence tôt, vers le 10-12ème jour. Elle aboutira dans la majorité des cas à la reconstruction ou la régénération totale de l'épithélium tubulaire. Les signes de régénération peuvent être observés sous forme de mitoses et de cellules immatures peu différenciées reprenant progressivement une structure et une hauteur normales. Des foyers interstitiels de cellules inflammatoires sont habituels à ce stade.

d. Evolution

L'évolution après arrêt du toxique est généralement favorable, aboutissant à une guérison spontanée sans séquelles histologiques ou fonctionnelles. La biopsie rénale n'est donc pas indispensable. Le recours à l'épuration extra rénale est rare.⁵⁵

e. Facteurs de risque

En dehors des patients en sepsis grave, la néphrotoxicité des aminosides est connue et est de plus favorisée par de nombreux facteurs de risque constitutionnels, cliniques, métaboliques et iatrogéniques imposés aux malades. Ces facteurs de risques sont repris dans le tableau 2 ci

dessous et sont issus des métaanalyses de Pannu *et coll.* en 2008 ¹³¹ et Moore *et coll.* en 1984.¹¹⁵

Caractéristiques Patients	Désordres Métaboliques	Traitement AG	Autres traitements néphrotoxiques
Age avancé ^{114,115} Sexe féminin ^s 113, 114,116, 117 Diabète ^{118, 119} Cirrhose ^{115, 120} Ascite ^{121, 122} Hypoalbuminémie 121, 125 Fonction rénale altérée ^{113,114, 120, 123, 124, 126, 127} Masse rénale réduite 123 Leucémie ¹²¹	<i>Hypercalcémie</i> ¹²⁴ <i>Acidose métabolique</i> ^{123, 124} <i>Déplétion en magnésium</i> ¹²⁴ <i>Déplétion en Potassium</i> ¹²⁴ <i>Déplétion en sodium</i> ¹²⁴	Durée de traitement 69,113, 115, 116, 121, 128, 129, 130 Forte AUC ^{64,103, 121, 128} Vallée élevée ^{64, 103, 121, 128} Plusieurs doses par jour ^{61, 69, 72, 126, 128, 132} Rythme circadien* ^{69, 131} Une classe d'AG ^s comparée à une autre 61, 116, 117	Furosémide ^{s 115, 129, 133,134} Inhibiteurs de l'angiotensine ¹¹⁹ <i>AINS</i> ^{123, 124} <i>Cisplatine</i> ^{123, 124} <i>Cyclosporine</i> ^{123, 124} Produits de contraste 118, 123, 124 Autres antibactériens : - Vancomycine ^{64,116, 121, 123} - Céphalosporine ^{121, 123} - Pipéracilline ¹¹⁶ - Clindamycine ¹¹⁶ Amphotéricine B ^{121, 123, 124}

Tableau 2. Facteurs de risque de néphrotoxicité des AG chez les patients en sepsis

Gras : facteurs de risque décrits par au moins deux auteurs dans une analyse multi variée

Normal : facteurs de risques décrits par un seul auteur dans une analyse multi variée

Italic : facteurs de risque cités par une revue d'article sans référence

^s : bien que classifié comme facteur de risque par au moins deux études, d'autres études contrastent avec ce résultat

* : administration nocturne vs diurne ;

2. Modalités d'administration

a) Dose unique journalière (DUJ)

Les caractéristiques de la bactéricidie et les paramètres Pk/Pd des AG sont en faveur d'une utilisation en DUJ (prescription de la totalité de la posologie journalière en une seule injection). Les études pharmaco cliniques ont toutes montré que l'obtention d'une efficacité maximale reposait sur l'utilisation d'une DUJ, même si elles ont été réalisées dans un contexte d'association, en général avec des β lactamines.⁴⁹

Les avantages de la DUJ sont de :⁴⁶

- permettre une optimisation des paramètres Pk/Pd ($C_{max}/CMI > 10$), avec une bactéricidie rapide et intense qui permet de réduire rapidement l'inoculum bactérien⁽⁵⁰⁾. Seule l'utilisation de la DUJ permet d'atteindre cet objectif sur les bactéries avec des CMI élevées, en particulier s'il s'agit d'un BGN ;
- réduire l'impact de la variabilité, inter et intra individuelle de la pharmacocinétique (V_d et demi vie d'élimination) ;
- favoriser certains passages tissulaires, en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés (parenchyme pulmonaire) ;
- diminuer les risques d'émergence de mutants résistants.

Aucune étude clinique comparative n'a pu montrer la supériorité de la DUJ en raison d'une puissance insuffisante. Entre 1994 et 1997, 9 méta analyses montrent des résultats microbiologiques et cliniques très en faveur de la DUJ, et aucune ne soutient le concept de fractionnement journalier de la posologie^{65,66} même chez les patients immunodéprimés.⁶⁵ Toutes ces méta-analyses montrent également une tendance à la diminution de la néphrotoxicité avec la DUJ.¹⁰³ L'explication est liée aux concentrations circulantes très élevées obtenues en DUJ, qui sont responsables d'une saturation de la mégaline (le transporteur des aminosides vers le rein et les oreilles).^{66,67} Cela se traduit par une « épargne

toxique » qui correspond à une augmentation du délai d'apparition des effets toxiques. Les aminosides continuent à s'accumuler dose après dose dans les reins, mais le seuil toxique n'est atteint que trois à quatre jours plus tard puisque la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal rénal sur laquelle ils se fixent est saturable.^{68, 71}

En ne dépassant pas cinq jours de traitement en DUJ, la gentamicine, considérée comme la plus néphrotoxique, est aussi bien tolérée que le nétilmicine.⁷⁰

Chaque aminoside possède une toxicité rénale potentielle. Celle de la tobramycine et de la gentamicine semble supérieure à celle de la nétilmicine et très supérieure à celle de l'amikacine, même si les modalités d'utilisation sont optimales.⁶¹

Cependant dans trois autres méta-analyses,^{72,73} la DUJ n'a pas réduit la néphrotoxicité des AG et on devrait considérer des sous-groupes. Particulièrement la dose unique journalière n'influence pas la néphrotoxicité des patients ayant une endocardite,^{74,75} des patients en neutropénie fébrile⁷³ ou des patients ayant une fonction rénale précédemment altérée.⁷⁶

Aucune méta-analyse ne peut conclure quant à l'influence de la DUJ sur la toxicité cochléaire, ni ne donne d'information sur la toxicité vestibulaire.⁴⁶

b) Voie d'administration

L'AG doit être injecté en seringue électrique en 30 minutes par voie intra veineuse dilué dans du sérum glucosé à 5 % ou du sérum salé à 0,9 % sans autre substance associée. La tolérance locale veineuse est habituellement excellente. L'injection est théoriquement possible par voie intramusculaire ou sous-cutanée, mais la résorption est plus lente et irrégulière, entraînant des risques d'inefficacité et de toxicité, voire de nécrose cutanée. Dans le traitement des infections respiratoires à germes multi résistants, l'utilisation des aminosides en aérosols est possible (tobramycine). Cette voie n'a pas fait la preuve de son efficacité et doit être réservée à des cas très particuliers, comme la mucoviscidose, où la prescription d'aminosides par voie systémique de manière répétée entraînerait des effets secondaires majeurs. Les différents types d'administration et de monitoring en fonction des différents sites d'infection ne font l'objet d'aucune étude.^{80,84}

c) Posologies

Les posologies sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Posologies des aminosides. <i>D'après R.Gauzit, 2011.</i> ⁴⁶		
	Patients non sévères ou CMI basses	Patients sévères et CMI élevées
Gentamicine (mg/kg par jour)	3 à 5	7 à 8
Nétilmicine (mg/kg par jour)		
Tobramycine (mg/kg par jour)		
Amikacine (mg/kg par jour)	15 à 20	25 à 30

Un sepsis sévère ou un choc septique, la ventilation mécanique, une dysfonction rénale, la présence d'œdème et/ou d'une hypoalbuminémie, une altération de la circulation capillaire, l'existence d'interactions médicamenteuses ou d'inductions enzymatiques, sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques dont la conséquence la plus fréquente est un risque de sous-dosage par augmentation du Vd (cf. figure 5) et/ou diminution de la diffusion tissulaire.⁷⁷ Ces modifications sont fréquentes chez les patients les plus sévères, en réanimation, en hématologie, ou chez les polytraumatisés.⁷⁸

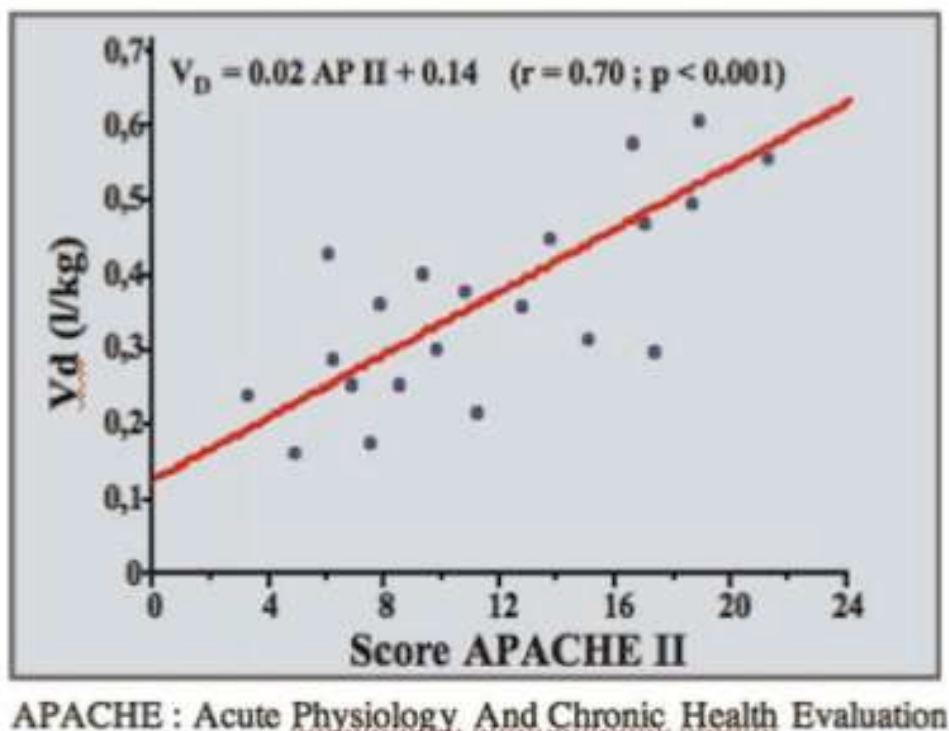


Figure 5. Relation volume de distribution (Vd)/sévérité chez les patients septiques. D'après Marik 1993.⁷⁷

De plus, dans ces situations, il existe également un risque important d'infection avec des souches de sensibilité diminuée, il faut donc également prendre en compte les concentrations critiques (cf. Tableau 4), surtout en début de traitement où les germes responsables et a fortiori leurs CMI sont inconnues. Dans ces conditions, pour avoir le maximum de chances d'éviter un sous-dosage et d'atteindre un ratio Cmax/CMI supérieur à 8 à 10, il est nécessaire d'utiliser les posologies les plus élevées.^{46, 49, 56,79}

Tableau 4. CMI critiques des aminosides (en mg/l). D'après R.Gauzit, 2011⁽⁴⁶⁾.

	Gentamicine/netilmicine/ Tobramycine	Amikacine
Staphylocoques	S si CMI < 1 R si CMI > 1	S si CMI < 4 R si CMI > 8
Entérobactéries	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
S : sensible ; R : résistant		

Généralement, des doses de 5 mg/kg/jour pour la tobramycine et la gentamicine et de 15 mg/kg/jour pour l'amikacine permettent d'atteindre l'objectif cité ci dessus.^{56,80} Néanmoins dans les infections liées aux soins dans lesquelles on retrouve une plus grande proportion de bactéries multi résistantes, il est préférable d'utiliser des doses d'aminosides plus agressives à savoir :

- **7 mg/kg/jour pour la gentamicine ou la tobramycine**^{57, 81,83}
- **20-25 mg/kg/jour pour l'amikacine voir plus**^{82, 83}

Ces recommandations ne s'appliquent pas aux patients ayant une altération préalable de la fonction rénale et il n'existe à ce jour aucune étude s'intéressant à ce sous groupe et à l'effet potentiellement toxique de telles doses d'aminosides.

Une dose unique journalière adaptée en fonction du site de l'infection permet une meilleure efficacité notamment dans les infections pulmonaires ou méningées où les aminosides ont une faible pénétration.

Cependant, dans les endocardites, l'administration d'aminosides en deux ou trois doses équivalentes reste encore de mise sauf pour les endocardites à streptocoques (DUJ recommandée) et à entérocoques (DUJ pouvant être envisagée).^{80,84}

d) Principe d'association

Une association à un autre antibiotique est la règle. Elle permet suivant le cas une activité synergique, l'élargissement du spectre ou la prévention de mutants résistants.

Une synergie est obtenue avec les β lactamines, les quinolones et les glycopeptides. L'association β lactamine-aminoside doit si possible être privilégiée, en particulier dans les infections graves ou survenant sur des terrains déficitaires (ex. : immunodéprimés), car c'est celle où la synergie est la plus importante, en particulier sur les bacilles à Gram négatif. Le mécanisme en est l'augmentation de la perméabilité de l'aminoside par la destruction du

peptidoglycane engendrée par la β lactamines.

Un antagonisme est décrit *in vitro* avec d'autres antibiotiques dont la cible est également le ribosome (macrolides, cyclines, phénicolés), mais cette réalité est discutée *in vivo*, l'association streptomycine-cycline étant efficace dans le traitement de la brucellose.

e) Durée du traitement

En dehors d'un abstract publié en 1997 qui montre que sur des pneumopathies de réanimation traitées par une association, cinq jours d'aminoside font aussi bien que dix jours, aucune donnée n'a été publiée sur la durée optimale d'un traitement par aminosides.⁸⁵ À partir des propriétés pharmacodynamiques, des objectifs Pk/Pd et des données de toxicité, un rationnel sur la durée de traitement optimale par les aminosides a pu être développé. Dans la grande majorité des situations, les aminosides sont prescrits dans le cadre d'une association et peuvent être arrêtés dès l'obtention des résultats de l'antibiogramme, après 48 à 72 heures de traitement.⁸⁶ En l'absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, ils peuvent être poursuivis au maximum cinq jours, y compris chez les patients neutropéniques, en sepsis sévère ou en choc septique. Une durée maximale de cinq jours est considérée comme un bon compromis entre les avantages en termes de bactéricidie et les risques de survenue d'une toxicité.^{57,80}

Deux exceptions à cette règle existent : les endocardites pour lesquelles les durées de traitements recommandées varient en fonction de la bactérie en cause, de l'existence de complications et de la survenue de l'endocardite sur du matériel intracardiaque⁸⁷ et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P. aeruginosa*.⁸⁸ Dans tous les autres cas d'infections ostéoarticulaires, la prescription d'aminosides ne doit pas dépasser cinq à sept jours.^{89,90}

3. Surveillance du traitement : monitoring

Traditionnellement un contrôle simple des concentrations plasmatiques d'AG était utilisé et les intervalles entre les injections étaient déterminés en fonction de la clairance de la créatinine.⁸⁰ Rigoureusement effectué, ceci s'est avéré efficace quant à la réduction de la NT des aminosides.⁹¹

Néanmoins, le monitoring de la Cmax a été controversé depuis que quelques auteurs le préconisaient uniquement pour les patients immunodéprimés, ou ceux recevant plus de 10 jours de traitement aminoside ou pour les bactéries dont les CMI oscillaient entre 8 et 16 mg/litre.⁶⁴

La concentration au pic plasmatique (Cmax) témoigne du potentiel d'efficacité. Elle doit impérativement être mesurée 30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes (l'ensemble des données sur lesquelles sont bâties les recommandations de suivi thérapeutique a été établi dans ces conditions). Un prélèvement effectué avec 15 minutes de retard, sans que l'information ait été fournie au laboratoire, peut faire varier le résultat de 30 à 40 % et être à l'origine d'un surdosage.⁴⁶

Des recommandations françaises récentes ne prennent en compte le monitoring de Cmax uniquement après la première injection d'aminoside chez les patients en sepsis sévère.⁴⁷ **Cet objectif se révèle être différent en fonction des études variant de 20-25 mg/litre à 30-40 mg/litre pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicin,⁴⁷ et 60 mg/litre pour l'amikacine.⁸¹**

La concentration plasmatique (Cmin) résiduelle est prédictive du potentiel toxique. Son contrôle est plus consensuel puisque lié à la néphrotoxicité.⁶⁴ Il est recommandé de contrôler la Cmin seulement pour un traitement par aminosides de plus de 5 jours ou chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.⁴⁷ Ces mêmes recommandations ne prennent pas en compte la spécificité des patients en sepsis sévère avec une fonction rénale altérée.

L'objectif de la Cmin varie entre 0,5mg/litre et 1-2 mg/litre pour la gentamicine, la tobramycine ou la nétilmicine,^{47,81} et entre 2,5 mg/litre et 5 mg/litre pour l'amikacine.^{47,64}

Au total, la surveillance des concentrations plasmatique ne doit pas être systématique, mais réservée à certaines situations :

- en cas de traitement inférieur ou égal à trois jours, aucun dosage n'est nécessaire chez les patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue, même en présence d'une insuffisance rénale tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min ;⁴⁶
- un dosage du pic plasmatique est fortement conseillé après la première injection chez tous les patients sévères, surtout si des modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du Vd et/ou diminution de la diffusion tissulaire) sont probables : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réanimation en ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose.⁴⁹ **En DUJ, la valeur de Cmax à atteindre doit permettre d'obtenir un ratio Cmax/CMI supérieur à 8 à 10.** Si l'objectif de concentration n'est pas atteint, il faut augmenter la posologie de l'injection suivante. Si le traitement est prolongé au-delà de cinq jours, un nouveau contrôle, 48 heures plus tard, est fortement conseillé ;
- un dosage de la résiduelle (24 heures après l'injection) est nécessaire uniquement si la durée de traitement est supérieure à cinq jours (dosage à effectuer au troisième jour de traitement) ou si une insuffisance rénale existe. Ce dosage doit être répété deux fois par semaine et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels supérieurs à ceux recommandés nécessitent de ne pas réinjecter avant que la concentration résiduelle, mesurée par un nouveau dosage, ne soit inférieure au seuil de toxicité.

4. Incertitudes et Controverses

L'intérêt de l'association d'un aminoside à une β lactamine par rapport à un traitement par β lactamine seule a fait l'objet d'une controverse récente. Plusieurs méta-analyses, chez les sujets immunocompétents ou immunodéprimés, ne retrouvent en effet pas de différence liée à l'association d'un aminoside par rapport à une β lactamine à large spectre en monothérapie. Ceci en termes de mortalité globale ou liée à l'infection, de réponse au traitement, de développement de germes multi résistants ou d'apparition de surinfections nosocomiales.^{92,93} Il en est de même chez les patients atteints de mucoviscidose.⁹⁴

Dans les bactériémies, l'adjonction d'un aminoside ne semble pas non plus améliorer le pronostic,⁹⁵ exception faite des patients en état de choc et des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*.⁹⁶ Les études incluses dans ces méta-analyses comportaient des aminosides administrés plusieurs fois par jour et à des posologies plus faibles que celles recommandées actuellement pouvant expliquer leur absence apparente d'efficacité.

Pour le traitement des endocardites, l'association à un aminoside est recommandée en une injection quotidienne pour les streptocoques, en trois injections pour les staphylocoques et les entérocoques. Leur utilisation est défendue par les études animales qui ont démontré une bactéricidie plus rapide et une meilleure efficacité par rapport à la monothérapie par β lactamine.⁹⁷ L'utilisation des aminosides en une injection par jour sur le staphylocoque et les entérocoques est encore controversée, en raison de l'absence d'études cliniques humaines, même si les études menées chez l'animal ont montré la même efficacité quel que soit le régime d'administration.⁹⁷

Les études concernant l'efficacité de l'utilisation des aminosides associés aux β lactamines dans les pneumonies nosocomiales sont discordantes. Un bénéfice est retrouvé chez les patients les plus graves et en présence des germes suivants : *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp et entérobactéries du groupe KES.⁹⁸

L'association d'un aminoside à une β lactamine paraît inutile dans le traitement des péritonites sévères.⁹⁹ De même, son intérêt n'a jamais été prouvé dans les pyélonéphrites graves.

IV. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Depuis maintenant plus de cinquante ans, les aminosides paraissent être une classe incontournable d'antibiotique dans le traitement des sepsis sévères et chocs septiques. Largement prescrits lors de leur arrivée sur le marché, l'apparition du risque de toxicité rénale a freiné leur prescription, les praticiens se heurtant peu à peu à la menace d'aggravation du pronostic rénal de ces patients en état grave.¹⁰⁰

Dans les années 1980, l'apparition du concept de dose unique journalière, modalité d'injection unique quotidienne d'AG basée sur le fait que leur fixation aux récepteurs des cellules tubulaires rénales est saturable,⁵⁵ a montré une diminution de leur néphrotoxicité.¹⁰³ D'autre part, une durée courte d'aminoside (<6j) y compris avec des doses importantes chez des patients de réanimation n'a pas conduit à plus de NT.¹⁰² Ces deux concepts ont donc été à l'origine d'une nouvelle augmentation de prescription des AG en respectant ces nouvelles recommandations d'utilisation.

Néanmoins ces deux concepts n'ont pas été validés chez les patients en état de sepsis sévère ou en état de choc septique. Dans ce contexte particulier, propre aux patients de réanimation, une étude récente a suggéré que la défaillance rénale était plus liée au sepsis et à l'hypoperfusion consécutive qu'à la toxicité propre des aminosides⁽¹⁰⁴⁾. C'est pourquoi de nombreuses équipes continuent d'utiliser les aminosides en réanimation y compris en cas de perturbation de la fonction rénale^(57, 105, 106).

Il n'existe aucune recommandation précise qui, à ce jour, précise les modalités de prescriptions des aminosides dans un contexte de sepsis sévère ou choc septique. En effet, cette tâche est laissée au bon sens des équipes médicales.

Ainsi, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer, chez les patients en sepsis sévère ou en état de choc septique, le retentissement sur la fonction rénale d'un traitement aminoside.

Matériel et méthode

1. Objectif principal de l'étude

L'objectif de cette étude consiste à évaluer le retentissement sur la fonction rénale d'un traitement aminoside chez des patients en sepsis grave et ayant initialement un risque rénal.

2. Patients et méthode

a) Plan de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, mono-centrique, d'une cohorte de patients admis en réanimation médicale. La recherche a été menée dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Bordeaux. Les dosages ont été réalisés dans le département de Pharmacotoxicologie du CHU de bordeaux.

b) Patients

- Eligibilité

Tous les patients hospitalisés dans ce service de Réanimation Médicale du 25 septembre 2008 au 2 Avril 2010 (soit une période de 17 mois) pour sepsis grave (choc septique ou sepsis sévère).

- Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude sont ceux ayant une fonction rénale normale ou très légèrement altérée à J3 puisque l'on sait que l'action néphrotoxique des AG apparaît souvent entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour après la première prise. Ainsi, les critères d'inclusion de l'étude sont les suivants :

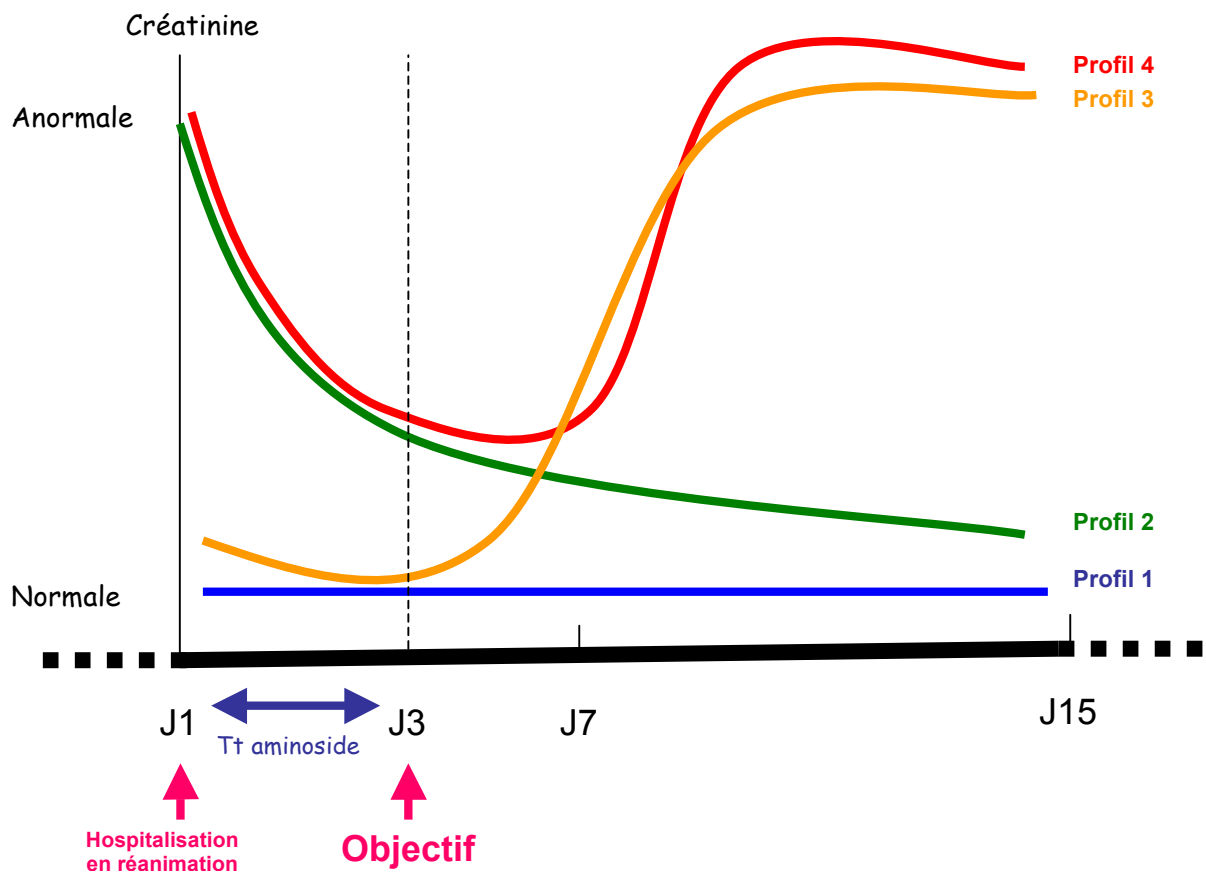
- Patients encore vivants et hospitalisés en réanimation à J3
- Trois sous groupes de patients définis en fonction du score RIFLE ¹³⁶ (cf. 6. Définitions) (en prenant comme seuil de clairance de la créatinine (Clcr) normale 75 ml/mn/1,73m², seuil repris dans la plupart des études : score de RIFLE 0) :
 - patients ayant une fonction rénale normale à J1 (profil 1 et 3) définie par Clcr J1 > 56,25 ml/mn/1,73m² et Clcr J3 > 56,25 ml/mn/1,73m² (RIFLE reste à 0)
 - patients ayant une fonction rénale normale à J1 (Clcr J1 > 56,25 ml/mn/1,73m²) qui s'altère modérément (Clcr J3 > 37,5 ml/mn/1,73m²) (RIFLE passe de 0 à R)
 - patients en insuffisance rénale à J1 (Clcr J1 < 56,25 ml/mn/1,73m²) mais s'améliorant entre J1 et J3 (Clcr J1/J3 <1 + Clcr J3 > 37,5 ml/mn/1,73m²) ou se dégradant modérément entre J1 et J3 (Clcr J1/J3 >1 + Clcr J3 > 37,5 ml/mn/1,73m² sans EER (profil 2 et 4) (RIFLE passe de R à R)

- Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Patients en insuffisance rénale nécessitant une EER avant J3 (patients insuffisants rénaux chroniques en EER chronique et patients en NTA en EER aigüe) (stade L ou E du score RIFLE)
- Patients en insuffisance rénale à J1 (Clcr J1 < 75ml/mn/1.73m²) mais se dégradant sévèrement entre J1 et J3 (Clcr J1/J3 >1 + Clcr J3 < 37.5ml/mn/1.73m²) sans EER encore nécessaire avant J3 (stade I ou F du score RIFLE)

- Patients présentant une indication de durée de traitement par aminoside prolongée (exemple : endocardite)
- Exemples de profils d'évolution de la créatinine



- Constitution des groupes

Cette étude comprend deux groupes de patients :

Le premier groupe (groupe 1) est composé de patients ayant reçu au cours de leur traitement antibiotique au moins une injection d'aminoside (amikacine ou gentamicine) en dose unique journalière durant leur séjour en réanimation.

Les doses d'aminosides administrée aux patients dans le service étaient de 7mg/kg/jour pour la gentamicine,^{58,82,84} et de 20-25 mg/kg/jour pour l'amikacine.^{83,84} Les aminosides étaient administrés en intraveineux sur 30 minutes.

Les concentrations plasmatiques au pic, représentant le critère d'efficacité (Cmax) étaient prélevées 60 minutes après le début de l'injection d'aminosides, soit 30 minutes après la fin de l'antibiothérapie.

Les concentrations résiduelles d'aminosides, critère de néphrotoxicité (Cmin) étaient évaluées 24 heures après l'injection, soit juste avant l'injection suivante sauf lorsque l'on savait que ce serait la dernière injection.⁸²

Le deuxième groupe (groupe 2) compte des patients qui n'ont pas reçu d'aminosides mais d'autres antibiotiques en association ou non durant leur hospitalisation en réanimation.

3. Paramètres étudiés

a) Critère principal de jugement

Nous comparons l'évolution rénale des patients qu'ils aient été traités par aminoside ou non dans le but de rechercher s'ils sont néphrotoxiques. Il n'y a pas de définition consensuelle de la néphrotoxicité des aminosides mais elle se traduit par une augmentation de la créatinine⁽⁵⁶⁾. On peut donc la définir par le score RIFLE (cf. 6.Définitions). D'autre part, la néphrotoxicité propre des aminosides n'est pas immédiate : 8.8 ± 3.4 j en moyenne.¹⁰⁴

Le critère principal de jugement sera la survenue d'une insuffisance rénale entre J3 et J15 définie par le passage du score RIFLE du stade 0 ou R (J3) au stade I ou F (à partir de J3 jusqu'à J15).

Les patients sortis du service vivants entre J3 et J15 et transférés dans un autre service du CHU de Bordeaux resteront inclus jusqu'à J15. Les patients sortis vivants du CHU de Bordeaux avant J15 seront considérés comme "fonction rénale normale". Les patients décédés entre J3 et J15 avec une insuffisance rénale seront considérés insuffisance rénale. Les patients décédés entre J3 et J15 sans insuffisance rénale seront considérés comme "fonction rénale normale".

b) Paramètres pouvant jouer un rôle indépendant du traitement aminoside sur la survenue d'une insuffisance rénale

- La gravité du choc mesuré par le score d'index de gravité simplifié (IGS II) (cf. définitions ci dessous) dans les 24h suivant l'admission du patient en réanimation⁽¹³⁸⁾ et le score SOFA (cf. définitions ci dessous) le jour où le traitement aminoside est débuté (J1) et à J3¹³⁹
- Site(s) de l'infection (poumon, urine, sang, abdomen, méninge ou cerveau, tissus mous et peau, non connu)

- Germe(s) responsable(s) de l'infection : nom du germe ou pas de germe
- La présence de traitements néphrotoxiques les jours précédant l'administration d'aminoside ou pendant le temps de l'étude (respectivement J1-J3 ou J3-J15) :
 - ✓ inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
 - ✓ anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
 - ✓ diurétiques
 - ✓ immunosupresseurs : cyclophosphamide, cisplatine, cyclosporine
 - ✓ antimicrobiens : amphotéricine B, colimycine, vancomycine
 - ✓ immunoglobulines
 - ✓ produit de contraste iodé
 - ✓ hydroxyéthylamidons (HEA)
- La présence d'autres facteurs de risque de néphrotoxicité : diabète, âge, rein unique, greffe rénale, hépatite chronique ou cirrhose, foie cardiaque ou de choc, insuffisance rénale préexistante, rhabdomyolyse (définie par CPK>500 à J1).

4. Méthodologie statistique

a) Nombre de patients attendus

Cette étude est rétrospective et n'a pas fait l'objet d'un calcul d'effectif. Nous pouvons approximer le nombre de choc septique ou sepsis sévère à un quart à un tiers des patients admis dans le service (1000 patients par an) soit 250 à 350 patients par an. Environ 60% auront des aminosides et on peut donc s'attendre à avoir 150 à 210 patients traités par aminoside par an.

b) Objectif principal

Nous ferons une analyse des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance rénale entre J4 et J15 par régression logistique.

Au préalable, il existe un biais de sélection à contrôler. En effet, il faut contrôler l'existence éventuelle d'une raison cachée pour un clinicien de faire ou de ne pas faire des aminosides du au fait qu'il prévoit l'évolution de la fonction rénale à J15.

Exemple type : *le patient arrive avec une insuffisance rénale sévère que le clinicien pense durer 4 semaines (NTA) : cela le pousse à prescrire des aminosides car il pense que la fonction rénale ne craint plus rien dans ce contexte. Cette fonction récupère finalement plus vite que prévu (profil 2 ou 4) et le patient est inclus à J3.*

Exemple inverse : *le patient arrive avec une fonction rénale normale et n'est pas en choc septique mais en sepsis sévère. Le médecin va systématiquement faire des aminosides dans ce contexte car il prévoit que la fonction rénale ne risque rien.*

Pour contrôler ce biais, autrement dit, pour se rapprocher le plus possible d'une décision prise au hasard par le médecin de faire des aminosides ou non, il faut vérifier que le score de propension d'avoir des aminosides à J1 s'applique toujours bien à la population de J3.

Pour ce faire, nous ferons une analyse de la propension de chaque patient à recevoir ou non des aminosides. La construction du score de propension inclura les variables suivantes à J1 du traitement aminoside :

- Choc septique vs sepsis sévère
- Traitements néphrotoxiques
- Diabète
- Age
- Atteinte hépatique
- IGS II, SOFA
- Risque rénal initial vs pas de risque rénal initial
- Site(s) de l'infection (poumon, urine, sang, abdomen, méninge ou cerveau, tissus mous et peau, non connu)

La régression logistique aura alors comme variable à expliquer la survenue d'une insuffisance rénale et comme variables explicatives :

- Chacune des composantes du score de propension de J3
- Le traitement aminoside oui/non

Des interactions seront recherchées entre traitement aminoside et groupe à risque rénal, entre traitement aminoside et sévérité du sepsis, entre traitement aminoside et autres néphrotoxiques.

Une analyse de robustesse sera effectuée en considérant d'une part les morts avant J15 sans insuffisance rénale et d'autre part les vivants sortis avant J15 du CHU comme respectivement censurés, "fonction rénale normale", "fonction rénale anormale".

5. Considérations éthiques

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective. Aucune intervention concernant la prescription du traitement aminoside ou son monitoring, aucune décision concernant la fonction rénale n'ont donc été prises en fonction de l'étude. Aucune procédure inhabituelle n'est donc guidée par ce protocole. Il nous paraît conforme à l'éthique médicale de chercher à mieux préciser le rapport bénéfice risque d'un traitement couramment employé et dont la toxicité est potentielle et mal connue en réanimation. Il n'est pas possible d'informer *a posteriori* les patients de la conduite de cette étude, mais les données seront anonymisées et soumises à l'approbation de la CNIL.

6. Définitions

a) Score RIFLE

Le score RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) regroupe différents stades d'atteinte rénale se basant sur la diurèse et la créatinémie et est corrélée à la mortalité hospitalière ou de cardio-chirurgie (cf. figure 1).¹³⁶

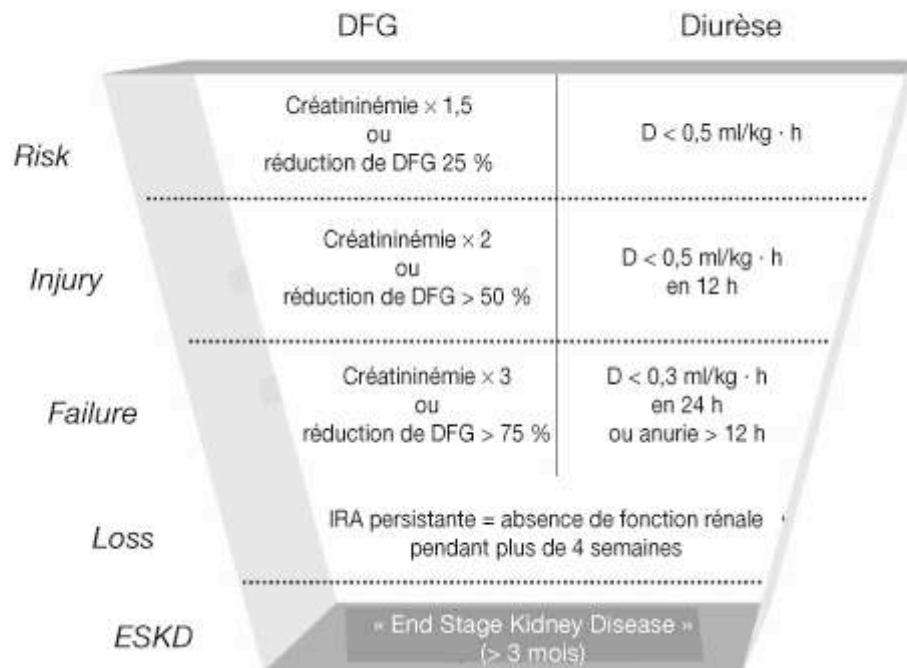


Figure 1. Score RIFLE. D'après Bellomo et coll, 2004.¹³⁷

b) *Indice de Gravité Simplifié (IGS II)*

L'IGS est un système simplifié d'évaluation de la sévérité, créé par Le Gall et coll.¹³⁸ L'IGS II utilise des méthodes statistiques appropriées, permettant de tester la corrélation entre les variables entrant dans le score et la mortalité hospitalière, et de mieux préciser leur stratification et leur poids respectif. Le système final a conservé son approche pragmatique et comporte dorénavant 17 paramètres dont le poids oscille entre 1 et 26. Il prend en compte le type d'entrée : chirurgicale, programmée ou urgente, ou médicale, et retient trois facteurs de gravité préexistants à l'entrée, que sont une maladie hématologique ou le sida, un cancer ou la présence de métastases (tableau 1).

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge (an)												40						40-59				60-69	70-74	75-79		> 80
FC (b · min-1)				40												120-159		> 160								
PAS (mmHg)	> 70							70-99				100-120		> 200												
T (°C)												< 39			> 39											
PaO2/FiO2 Si VA/CPAP				< 100		100-99	> 200																			
Durée L · j-1		< 0,5						0,5-0,99				1														
Urée mmol · L-1g · L-1												< 10 0,6				10-29,90,6-1,79					> 30> 1,8					
Globules blancs /l 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20											
Kaliémie mmol · L-1										< 3		3,0-4,9			> 5											
Natrémie mmol · L-1								< 125				125-144	145													
HCO3 mmol · L-1							< 15			15-19		20														
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 58,4< 40				68,4-102				> 102> 60						
Glasgow (points)	< 6	6-8				9-10						14-15														
Maladie chroniques																				Métastases	Hématologie				sida	
Type d'admission											Chirurgie programmée						Médical		Chirurgie urgente							
Total																										

Tableau 1. Score IGS II. D'après Le Gall, 1993.¹³

c) *Score SOFA*

Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) proposé par Vincent et *coll.* en 1996 évalue la gravité du sepsis, et prend en compte six types de défaillance : la défaillance respiratoire (PaO_2/FIO_2), la défaillance cardiocirculatoire (mise en route de catécholamines), les désordres de coagulation (diminution des plaquettes), les anomalies neurologiques (diminution du score de Glasgow), les fonctions rénale (augmentation de la créatinine) et hépatique (augmentation de la bilirubinémie). L'aggravation ou la correction de ce score SOFA ont une très bonne valeur pronostique.¹³⁹

Résultats

Au départ de cette étude, 314 patients se sont révélés éligibles. Parmi eux, on compte 191 hommes (60%) et 126 femmes (40%) ayant une moyenne d'âge de 59 ans. Leur durée moyenne d'hospitalisation est d'environ 35 jours, avec un séjour en réanimation moyen de 14 jours. On dénombre 114 décès (40%).

Pour chacun de ces malades ont été relevé un nombre non exhaustif de variables que nous pensons impliquées dans le choix du praticien de prescrire ou non un traitement aminoside chez les patients de réanimation en sepsis grave. Ces facteurs associés à la mise sous traitement aminoside ont fait l'objet d'une analyse univariée puis multivariée.

1. Analyse univariée des variables associées à la mise sous traitement par aminosides

Les résultats de cette analyse univariée sont décrits dans le tableau 1. Dans cette analyse univariée, seuls l'origine (hospitalière ou non) et le point d'appel du sepsis paraissent associés à la décision de prescrire des aminosides (Tableau 1).

Tableau 1.
Analyse univariée des variables associées à la mise sous traitement par aminoside.

variables		Traité par aminoside			
		Total N=317	Oui N=214	Non N=103	p-value
Sexe : n (%)	Homme	191 (60.25)	61 (59.22)	130 (60.75)	0.80
	Femme	126 (39.75)	42 (40.78)	84 (39.25)	
Age : moyenne (ety)		59.21 (16.78)	59.50 (16.31)	58.63 (17.80)	0.67
Sepsis d'origine hospitalière : n (%)	Non	142 (44.79)	59 (57.28)	83 (38.79)	<10-1
	Oui	175 (55.21)	44 (42.72)	131 (61.21)	
IGS II : moyenne (ety)		59.21 (20.68)	60.75 (20.23)	56.0 (21.34)	0.06
Sites : n (%)	Sang et Cathéters	21 (6.62)	6 (5.83)	15 (7.01)	0.02
	Abdominopelvien, urinaire	34 (10.73)	8 (7.77)	26 (12.15)	
	Pulmonaire, cutané, ostéoarticulaire	232 (73.19)	71 (68.93)	161 (75.23)	
	Neurologique	13 (4.10)	8 (7.77)	5 (2.34)	
	Sans Point d'appel	17 (5.36)	10 (9.71)	7 (3.27)	
Type du sepsis : n (%)	Choc septique	227 (71.61)	71 (68.93)	156 (72.90)	0.47
	Sepsis sévère	90 (28.39)	32 (31.07)	58 (27.10)	
Nombre de défaillances : n (%)	Aucune	35 (11.04)	10 (9.71)	25 (11.68)	0.60
	Au moins un	282 (88.96)	93 (90.29)	189 (88.32)	
CPK>500 : n (%)	Non	277 (87.38)	86 (83.50)	191 (89.25)	0.16
	Oui	40 (12.62)	17 (16.50)	23 (10.75)	
Greffe rt/ou Rein unique : n (%)	Non	299 (94.32)	97 (94.17)	202 (94.39)	0.94
	Oui	18 (5.68)	6 (5.83)	12 (5.61)	
Diabète : n (%)	Non	262 (82.65)	89 (86.41)	173 (80.84)	0.21
	Oui	55 (17.35)	14 (13.59)	41 (19.16)	
Foie : n (%)	Non	276 (87.07)	92 (89.32)	184 (85.98)	0.40
	Oui	41 (12.93)	11 (10.68)	30 (14.02)	
Insuffisance rénale pré-existante : n (%)	Non	287 (90.54)	90 (87.38)	197 (92.06)	0.19
	Oui	30 (9.46)	13 (12.62)	17 (7.94)	
Atcd de prise d'IEC : n (%)	Non	230 (73.02)	77 (74.76)	153 (72.17)	0.63
	Oui	85 (26.98)	26 (25.24)	59 (27.83)	
Atcd de prise de diurétiques : n (%)	Non	218 (69.21)	74 (71.84)	144 (67.92)	0.48
	Oui	97 (30.79)	29 (28.16)	68 (32.08)	
Atcd de prise d'iode : n (%)	Non	288 (91.43)	93 (90.29)	195 (91.98)	0.62
	Oui	27 (8.57)	10 (9.71)	17 (8.02)	
Atcd de prise de HEA : n (%)	Non	300 (95.24)	98 (95.15)	202 (95.28)	0.96
	Oui	15 (4.76)	5 (4.85)	10 (4.72)	
Atcd de prise d'AINS : n (%)	Non	297 (94.29)	99 (96.12)	198 (93.40)	0.31
	Oui	18 (5.71)	4 (3.88)	14 (6.60)	
Atcd de prise d'antimicrobiens : n (%)	Non	283 (89.94)	93 (90.29)	190 (89.62)	0.85
	Oui	32 (10.16)	10 (9.71)	22 (10.38)	
Atcd de prise d'immunosuppresseur : n (%)	Non	296 (93.97)	96 (93.20)	200 (94.34)	0.69
	Oui	19 (6.03)	7 (6.80)	12 (5.66)	
Nombre de traitements néphrotoxiques : n (%)	Aucun	128 (40.63)	48 (46.60)	80 (37.74)	0.13
	Au moins un	187 (59.37)	55 (53.40)	132 (62.26)	

2. Analyse multivariée des variables associées à la mise sous traitement par aminoside

Les résultats de cette analyse multivariée portant sur les variables associées à la mise sous traitement aminoside ou non sont décrits dans le tableau 2.

Les patients ayant une insuffisance rénale pré existante, une insuffisance hépatique, un diabète ou le fait d'avoir été greffé et/ou d'avoir un rein unique, ont tendance à recevoir d'avantage d'aminosides.

Si bon nombre de ces facteurs n'ont pas d'impact significatif sur le choix du médecin de prescrire ou non des aminosides, l'analyse multivariée des caractéristiques du sepsis associées à la mise sous traitement aminoside permet de constater que l'origine du sepsis (origine hospitalière vs non hospitalière) et l'IGS II sont significativement associés à la prescription des aminosides (2.10 [95% IC 1.22- 3.63]). En revanche, les patients ayant un sepsis d'origine neurologique ont tendance à recevoir moins d'aminosides.

Tableau 2.

Analyse multi variée des variables associées à la mise sous traitement par aminoside.

Variables		Total	OR [95%CI]
Age		59.21 (16.78)	0.99 [0.97- 1.01]
IGS2		59.21 (20.7)	1.02 [1.00- 1.04]
Sexe	Homme	191 (60.25)	1.00
	Femme	126 (39.75)	0.92 [0.52- 1.61]
Sepsis d'origine hospitalière	Non	142 (44.79)	1.00
	Oui	175 (55.21)	2.10 [1.22- 3.63]
score sites	Sang et Cathéters	21 (6.62)	1.00
	Abdominalpelvien, urinaire	34 (10.73)	1.25 [0.32- 4.91]
	Pulmonaire, cutané, ostéoarticulaire	232 (73.19)	0.93 [0.31- 2.80]
	Neuro	13 (4.10)	0.14 [0.03- 0.76]
	Sans Point d'appel	17 (5.36)	0.23 [0.05- 1.01]
Type du sepsis	Choc septique	227 (71.61)	1.00
	Sepsis sévère	90 (28.39)	0.87 [0.43- 1.74]
Nombre de défaillances	Aucune	35 (11.04)	1.00
	Au moins un	282 (88.96)	0.46 [0.16- 1.30]
CPK>500	Non	277 (87.38)	1.00
	Oui	40 (12.62)	0.61 [0.28- 1.30]
Greffe rt/ou Rein unique	Non	299 (94.32)	1.00
	Oui	18 (5.68)	1.53 [0.43- 5.41]
Diabète	Non	262 (82.65)	1.00
	Oui	55 (17.35)	1.69 [0.78- 3.64]
Foie	Non	276 (87.07)	1.00
	Oui	41 (12.93)	1.53 [0.66- 3.58]
Insuffisance rénale pré-existante	Non	287 (90.54)	1.00
	Oui	30 (9.46)	0.37 [0.14- 1.00]
Atcd de prise d'IEC	Non	230 (73.02)	1.00
	Oui	85 (26.98)	0.81 [0.38- 1.76]
Atcd de prise de diurétiques	Non	218 (69.21)	1.00
	Oui	97 (30.79)	0.70 [0.33- 1.53]
Atcd de prise d'iode	Non	288 (91.43)	1.00
	Oui	27 (8.57)	0.63 [0.23- 1.73]
Atcd de prise de HEA	Non	300 (95.24)	1.00
	Oui	15 (4.76)	0.77 [0.21- 2.81]
Atcd de prise d'AINS	Non	297 (94.29)	1.00
	Oui	18 (5.71)	1.91 [0.47- 7.70]
Atcd de Prise d'un traitement antimicrobien	Non	283 (89.84)	1.00
	Oui	32 (10.16)	0.97 [0.37- 2.56]
Atcd de prise d immunosuppresseur	Non	296 (93.97)	1.00
	Oui	19 (6.03)	0.31 [0.09- 1.03]
Nombre de traitements néphrotoxiques	Aucun	128 (40.63)	1.00
	Au moins un	187 (59.37)	1.99 [0.80- 4.95]

3. Score de propension

Toutes les variables décrites dans l'analyse multivariée ont joué un rôle dans l'élaboration du score de propension à recevoir des aminosides ou non y compris celles qui ne sont pas significatives (Figure 1).

Voici la répartition des scores de propension en fonction de l'administration réelle d'aminoside.

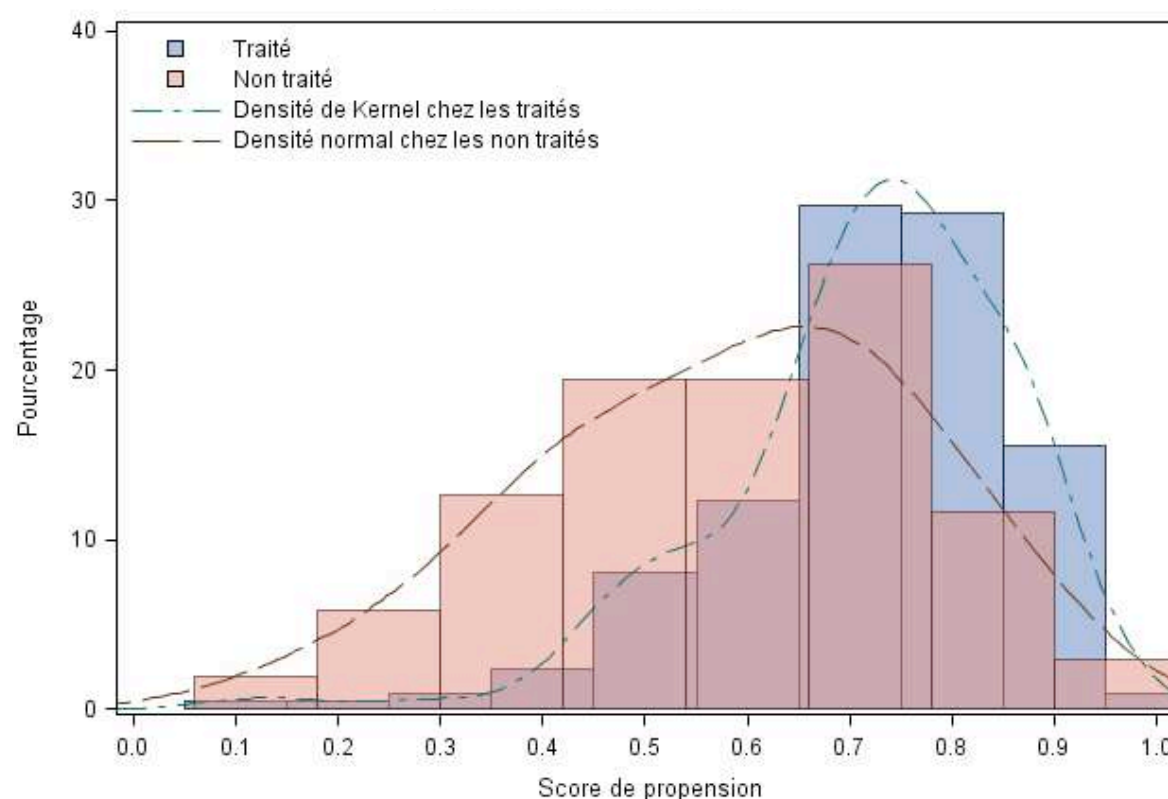


Figure 1. Histogramme du score de propension à recevoir des aminosides à l'inclusion chez les patients traités et les non traités

On voit que les sujets non traités par aminosides ont une propension légèrement inférieure à recevoir des aminosides par rapport aux sujets traités. Néanmoins on constate une importante zone de chevauchement entre les deux groupes, correspondant à une majorité des patients de l'étude.

Un bon nombre de sujets de l'étude se sont donc vus attribuer le traitement alors qu'ils n'avaient pas une propension importante à l'être et vice versa. Pour ces patients, les

praticiens semblent ne pas avoir eu de critères précis leur permettant de prescrire des aminosides, ce qui revient à une prescription au hasard.

Pour vérifier la bonne qualité du score de propension, nous avons vérifié l'absence de différence significative entre les différentes variables quant à l'attribution d'un traitement aminoside après ajustement sur le score de propension (Tableau 3). La population après cet ajustement est donc quasi randomisée.

Tableau 3.

Analyse bi variée ajustée sur le score de propension des facteurs associés à la mise sous traitement par aminosides.

Variables		OR [95%CI]	p-value
Sexe	Homme	1.00	0.87
	Femme	0.96 [0.57- 1.60]	
IGS2		1.00 [0.99- 1.02]	0.75
Sepsis d'origine hospitalière	Non	1.00	0.97
	Oui	0.99 [0.55- 1.77]	
score sites	Sang et Cathéters	1.00	0.96
	Abdominopelvien, urinaire	1.01 [0.28- 3.70]	
	Pulmonaire, cutané, ostéoarticulaire	0.97 [0.35- 2.73]	
	Neurologique	0.78 [0.16- 3.74]	
	Sans Point d'appel	0.64 [0.15- 2.74]	
Type du sepsis	Choc septique	1.00	0.94
	Sepsis sévère	0.98 [0.56- 1.71]	
Nombre de défaillances	Aucune	1.00	0.96
	Au moins un	1.02 [0.45- 2.32]	
CPK>500	Non	1.00	0.93
	Oui	1.03 [0.49- 2.16]	
Greffe rt/ou Rein unique	Non	1.00	0.98
	Oui	1.02 [0.34- 3.06]	
Diabète	Non	1.00	0.86
	Oui	1.07 [0.52- 2.19]	
Insuffisance ou maladie hépatique	Non	1.00	0.91
	Oui	1.05 [0.47- 2.35]	
Insuffisance rénale pré-existante	Non	1.00	0.93
	Oui	0.96 [0.42- 2.22]	
Atcd de prise d'IEC	Non	1.00	0.97
	Oui	1.01 [0.56- 1.82]	
Atcd de prise de diurétiques	Non	1.00	0.87
	Oui	0.96 [0.55- 1.67]	
Atcd de prise d'iode	Non	1.00	0.79
	Oui	0.89 [0.37- 2.14]	
Atcd de prise d' HEA	Non	1.00	0.98
	Oui	0.99 [0.31- 3.20]	
Atcd de prise d'AINS	Non	1.00	0.70
	Oui	1.27 [0.38- 4.22]	
Atcd de prise d'un traitement antimicrobien	Non	1.00	0.95
	Oui	0.97 [0.42- 2.26]	
Atcd de prise d'un traitement immunosuppresseur	Non	1.00	0.91
	Oui	0.94 [0.34- 2.63]	
	Au moins un	1.03 [0.61- 1.75]	

4. Analyse du critère principal de jugement

a) Description globale de la population incluse

L'objectif de notre étude est de vérifier si un traitement aminoside est impliqué dans la survenue d'une insuffisance rénale à partir de J3 d'hospitalisation chez les patients en sepsis grave ayant une fonction rénale normale à J3.

Ainsi, sur un effectif de départ de 317 patients de réanimation médicale, 103 sujets ont été exclus secondairement de cette analyse (Figure 2)

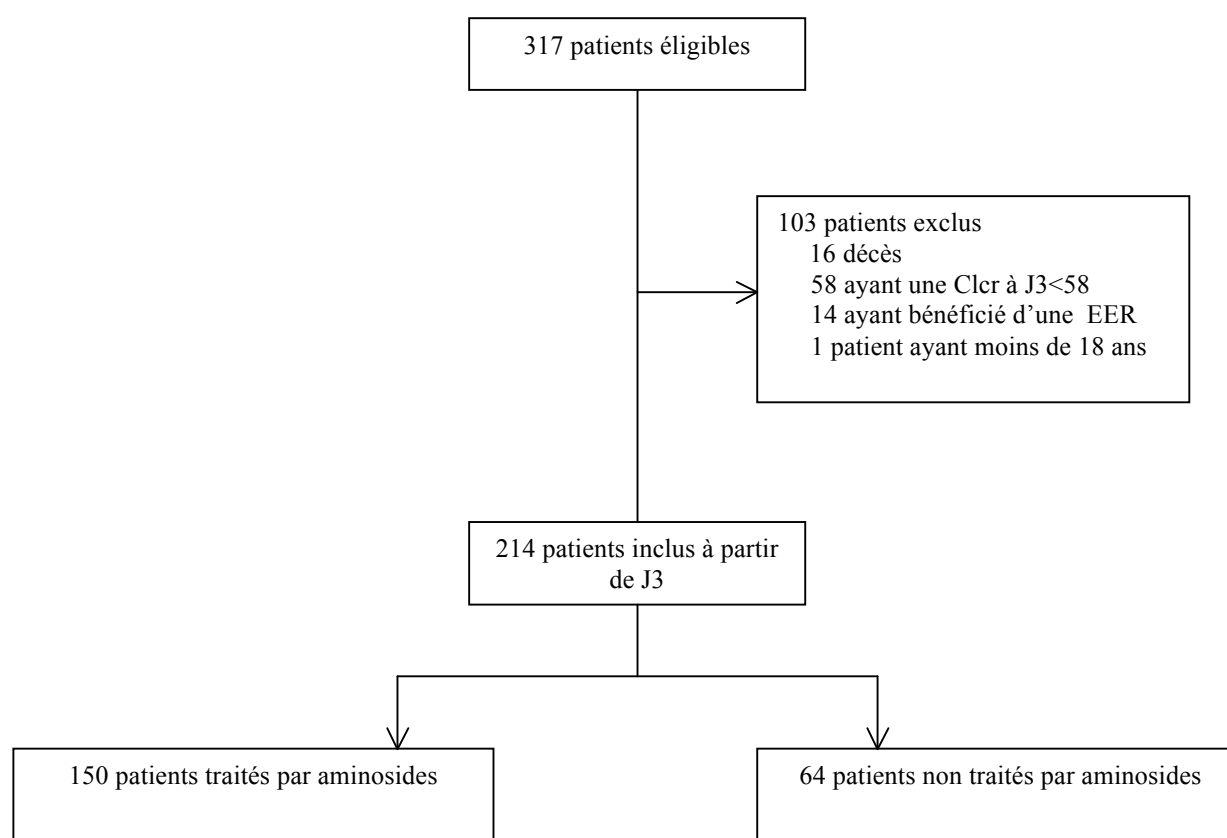


Figure 2. Diagramme de flux de la population de l'étude.

Au total, 214 patients de réanimation médicale en sepsis sévère ou choc septique ont été inclus dans notre étude (Figure 2).

Le tableau 4 décrit les caractéristiques démographiques des 214 patients inclus dans l'étude à savoir le sexe, l'âge, les durées d'hospitalisation et de réanimation.

Tableau 4
Variables démographiques

		N=214
Sexe : n (%)	Homme	130 (60.7)
	Femme	84 (39.2)
Age : moyenne (écart type)		57,2 (17,2)
décès avant la fin de l'étude: n (%)	Non	193 (90.1)
	Oui	21 (9.8)
Durée d'hospitalisation : moyenne (ety)		38,0 (59,6)
Durée de séjour en réanimation : moyenne (ety)		15,5 (16,0)
Délais avant la censure		11,2 (4,3)

Le tableau 5 répertorie tous les facteurs de risque qui selon nous peuvent être responsables de la survenue d'une insuffisance rénale chez nos patients indépendamment du traitement aminoside. Les facteurs inhérents au sepsis et à sa gravité, les comorbidités pré existantes ainsi que la prise de traitements néphrotoxiques y sont décrits.

Tableau 5
Facteurs de risque de néphrotoxicité

	Variables	N=214
score sites: n (%)	Sang et cathéters	14 (6.5)
	Abdomino-pelvien, urinaire	16 (7.4)
	Pulmonaire, cutané, ostéoarticulaire	170 (79.4)
	Neurologique	10 (4.6)
	Sans Point d'appel	4 (1.8)
IGSII: moyenne (ety)		55.0 (18.2)
	Oui	119 (55.6)
Type du sepsis : n (%)	Choc septique	159 (74.3)
	Sepsis sévère	55 (25.7)
Nombre de défaillances : n (%)	Aucune	27 (12.6)
	Au moins un	187 (87.3)
Amélioration ou stabilisation du SOFA : n (%)	Non	60 (28.0)
	Oui	154 (71.9)
CPK>500	Non	193 (90.19)
	Oui	21 (9.81)
Greffé et/ou Rein unique	Non	211 (98.60)
	Oui	3 (1.40)
Diabète	Non	182 (85.05)
	Oui	32 (14.95)
Foie	Non	188 (87.85)
	Oui	26 (12.15)
Insuffisance rénale pré-existante	Non	209 (97.66)
	Oui	5 (2.34)
Prise d'IEC	Non	166 (77.57)
	Oui	48 (22.43)
Prise de diurétique	Non	151 (70.56)
	Oui	63 (29.44)
Prise d'iode	Non	193 (90.19)
	Oui	21 (9.81)
Prise de HEA	Non	205 (95.79)
	Oui	9 (4.21)
Prise d'AINS	Non	200 (93.46)
	Oui	14 (6.54)
Prise d'un traitement anti-microbien	Non	194 (90.65)
	Oui	20 (9.35)
Prise d'un traitement immunosuppresseur	Non	202 (94.39)
	Oui	12 (5.61)
Nombre de traitements néphrotoxiques entre J2 et la date indexe	Aucun	81 (37.85)
	Au moins un	133 (62.15)

Nb : date indexe = date de l'apparition d'une insuffisance rénale chez ceux qui la développe ou la date de fin de suivi pour les autres

Entre J1 et J3, on note l'apparition de deux nouvelles variables à prendre en compte dans le risque d'apparition d'une insuffisance rénale entre J4 et J15 : à savoir l'évolution du score SOFA entre J1 et J3 compris, et l'administration de nouveaux traitements néphrotoxiques à partir de J1 et la date indexe représentée chez les patients développant une insuffisance rénale par le jour de début de l'insuffisance rénale et chez les autres par la date de sortie ou de décès avant J15 ou par J15. Ainsi, 133 patients ont reçu au moins un nouveau traitement néphrotoxique entre J1 et J15 (62%).

Au total, on dénombre 150 patients ayant bénéficié d'un traitement par aminoside (70%) contre 64 qui n'en ont pas eu (30%).

b) Analyse du score de propension de la population analysée à J3 (n=214)

Pour se rapprocher le plus possible d'une décision prise au hasard par le médecin de faire des aminosides ou non, il faut vérifier que le score de propension d'avoir des aminosides à J1 s'applique toujours bien à la population de J3. Ainsi les histogrammes des scores de propension à recevoir ou non des aminosides pour les patients de J1 (Figure 1) et ceux finalement inclus pour notre objectif principal à J3 (Figure 3), sont assez semblables. Il persiste une fraction importante de la population pour laquelle la prescription a été faite sans respecter de critères précis.

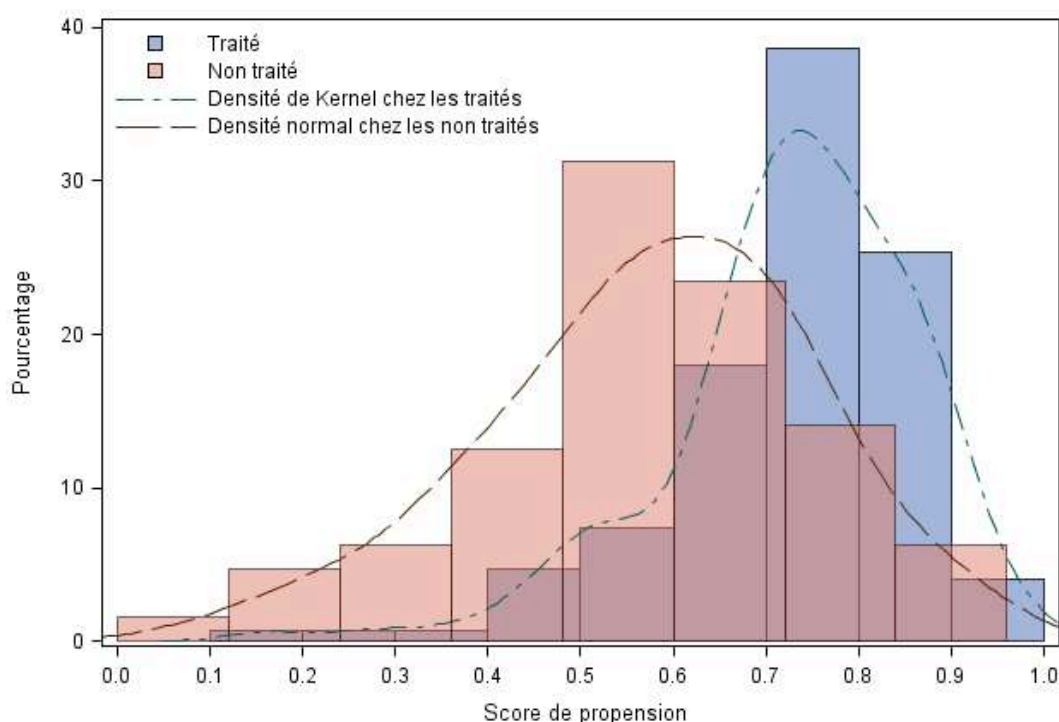


Figure 3. Histogramme du score de propension à recevoir des aminosides à l'inclusion (J3) chez les patients traités et les non traités

c) Analyse du critère de jugement principal

Pour rappel, le critère principal de jugement de notre étude est la survenue d'une insuffisance rénale chez les patients en sepsis grave, entre J3 et J15 de leur séjour en réanimation médicale, définie par le passage du score RIFLE du stade 0 ou R (J3) au stade I ou F (à partir de J3 jusqu'à J15).

Sur les 214 patients inclus, 35 ont présenté une insuffisance rénale entre J4 et J15 (16,3%). Le tableau 6 décrit la proportion de survenue d'insuffisance rénale en fonction de l'exposition aux facteurs de risque abordés précédemment.

Tableau 6
Analyse univariée des facteurs de risque d'insuffisance rénale

variables		Insuffisance Rénale entre J4 et J15			p-value
		Total N=214	Non N=179	Oui N=35	
Sexe	Homme	130 (60.75)	109 (60.89)	21 (60.00)	0.92
	Femme	84 (39.25)	70 (39.11)	14 (40.00)	
Age : moyenne (ety)		57.27 (17.22)	56.1 (17.49)	63.09 (14,65)	0.02
IGS2 : moyenne (ety)		55.05 (18.21)	52.43 (16.59)	68.43 (20.40)	<10-4
Sepsis d'origine hospitalière	Non	95 (44.39)	83 (46.37)	12 (34.29)	0.18
	Oui	119 (55.61)	96 (53.63)	23 (65.71)	
score sites	Sang et cathéters	14 (6.54)	13 (7.26)	1 (2.86)	0.25
	Abdominalpelvien, urinaire	16 (7.48)	14 (7.82)	2 (5.71)	
	Pulmonaire, cutané, ostéoarticulaire	170 (79.44)	139 (77.65)	31 (88.57)	
	Neuro	10 (4.67)	10 (5.59)	0 (0.00)	
	Sans Point d'appel	4 (1.87)	3 (1.68)	1 (2.86)	
Type du sepsis	Choc septique	159 (74.30)	127 (70.95)	32 (91.43)	<10-1
	Sepsis sévère	55 (25.70)	52 (29.05)	3 (8.57)	
Nombre de défaillances	Aucune	27 (12.62)	26 (14.53)	1 (2.86)	0.03
	Au moins un	187 (87.38)	153 (85.47)	34 (97.14)	
CPK>500	Non	193 (90.19)	161 (89.94)	32 (91.43)	0.78
	Oui	21 (9.81)	18 (10.06)	3 (8.57)	
Greffe rt/ou Rein unique	Non	211 (98.60)	177 (98.88)	34 (97.14)	0.47
	Oui	3 (1.40)	2 (1.12)	1 (2.86)	
Diabète	Non	182 (85.05)	155 (86.59)	27 (77.14)	0.17
	Oui	32 (14.95)	24 (13.41)	8 (22.86)	
Foie	Non	188 (87.85)	160 (89.39)	28 (80.00)	0.14
	Oui	26 (12.15)	19 (10.61)	7 (20.00)	
Insuffisance rénale pré-existante	Non	209 (97.66)	175 (97.77)	34 (97.14)	0.83
	Oui	5 (2.34)	4 (2.23)	1 (2.86)	
Prise d'IEC	Non	166 (77.57)	143 (79.89)	23 (65.71)	0.08
	Oui	48 (22.43)	36 (20.11)	12 (34.29)	
Prise de diurétiques	Non	151 (70.56)	130 (72.63)	21 (60.00)	0.14
	Oui	63 (29.44)	49 (27.37)	14 (40.00)	
Prise d'iode	Non	193 (90.19)	160 (89.39)	33 (94.29)	0.34
	Oui	21 (9.81)	19 (10.61)	2 (5.71)	
Prise de HEA	Non	205 (95.79)	170 (94.97)	35 (100.0)	0.07
	Oui	9 (4.21)	9 (5.03)	0 (0.00)	
Prise d'AINS	Non	200 (93.46)	169 (94.41)	31 (88.57)	0.23
	Oui	14 (6.54)	10 (5.59)	4 (11.43)	
Prise d'un traitement anti-microbien	Non	194 (90.65)	164 (91.62)	30 (85.71)	0.30
	Oui	20 (9.35)	15 (8.38)	5 (14.29)	
Prise d'un traitement immunosuppresseur	Non	202 (94.39)	170 (94.97)	32 (91.43)	0.43

variables		Insuffisance Rénale entre J4 et J15			p-value
		Total N=214	Non N=179	Oui N=35	
Nombre de traitements néphrotoxiques entre J2 et la date indexe	Oui	12 (5.61)	9 (5.03)	3 (8.57)	0.92
	Aucun	81 (37.85)	68 (37.99)	13 (37.14)	
	Au moins un	133 (62.15)	111 (62.01)	22 (62.86)	
Traitement par aminoside	Non	64 (29.91)	56 (31.28)	8 (22.86)	0.31
	Oui	150 (70.09)	123 (68.72)	27 (77.14)	
Amélioration du SOFA J1 et J3	Non	60 (28.04)	49 (27.37)	11 (31.43)	0.63
	Oui	154 (71.96)	130 (72.63)	24 (68.57)	

L'âge, l'IGS 2 et le nombre de défaillance d'organe semblent avoir une implication statistiquement significative dans la survenue d'une insuffisance rénale chez ces patients en sepsis grave.

Sur les 35 patients ayant une insuffisance rénale, 32 sont atteints de choc septique (91,4%) alors que 3 seulement sont en sepsis sévère (8,6%) ($p = 0,1$).

La figure 4 montre la courbe de Kaplan Meier décrivant le délai de survenue d'une insuffisance rénale chez les patients inclus en fonction d'un traitement par aminosides (oui vs non) sans ajustement sur les autres variables.

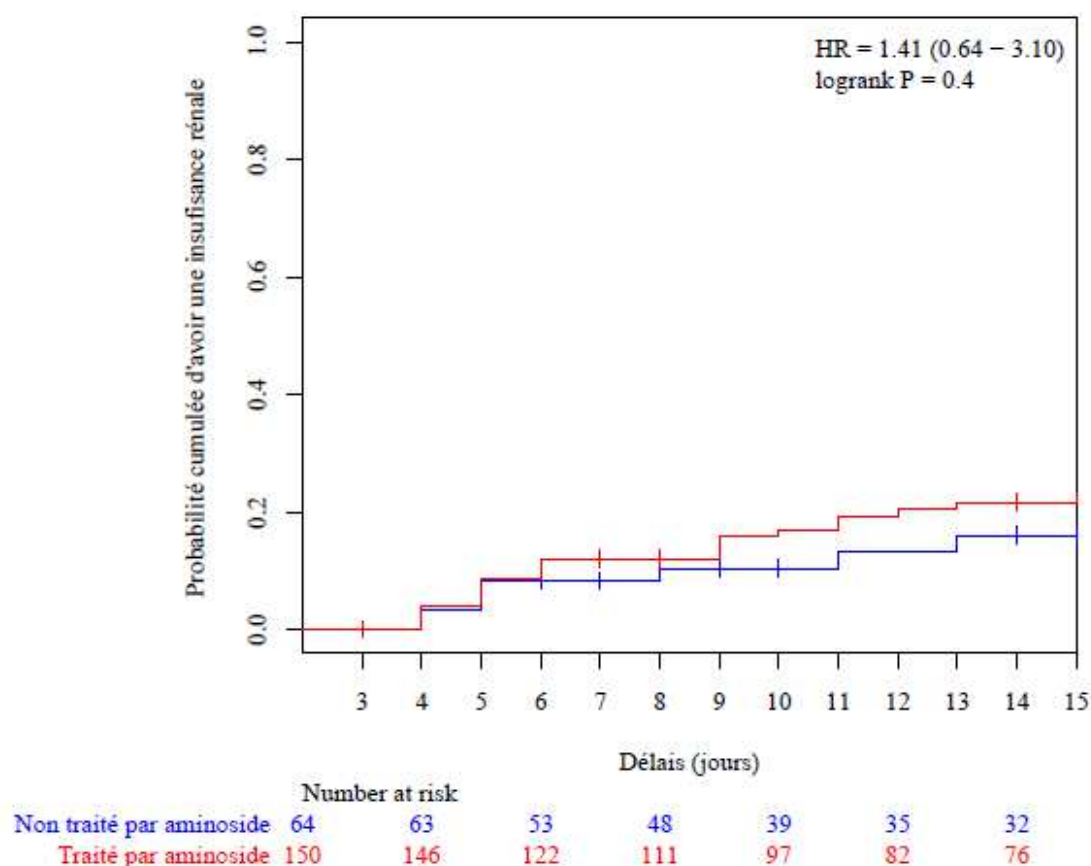


Figure 4. Courbe de Kaplan Meier : Délai de survenue d’une insuffisance rénale chez les sujets traités par aminoside vs ceux qui ne le sont pas.

Le risque relatif de développer une insuffisance rénale chez les sujets traités par aminosides a tendance à être plus important que chez les sujets non traités, en analyse univariée. Néanmoins ce résultat est non significatif (1,41 (95% IC 0,64-3,10)).

Pour déterminer les facteurs associés à l’insuffisance rénale de façon indépendante, nous avons établi un modèle de Cox ajusté à la fois sur le score de propension à recevoir des aminosides ou non, sur l’évolution du score SOFA entre J1 et J3 inclus, et sur le nombre de traitements néphrotoxiques reçus après J1 (Tableau 7).

Tableau 7. Modèle de Cox : Risque relatifs de développer une insuffisance rénale entre J3 et J15

	RR* IC95%	p
Traitement par aminoside (oui vs non)	0,75 [0,32-1,76]	0,51
Amélioration du SOFA entre J1 et J3 (oui vs non)	1,02 [0,48-2,15]	0,96
Traitements néphrotoxiques après J1 (oui vs non)	0,75 [0,37-1,51]	0,43

*ajusté sur le score de propension

Ajusté au score de propension, les aminosides ont une tendance à réduire le risque d'insuffisance rénale mais ce résultat n'est pas significatif (0,75 (95% IC 0,32-1,76) ; p=0,51).

d) Analyse de robustesse

Certains sujets de l'étude ont été censurés pour décès ou sortie vivant avant J15. Nous ne pouvons savoir s'ils auraient développé une insuffisance rénale. Une analyse de robustesse a été élaborée en croisant différentes hypothèses (*tous ces sujets ont eu une insuffisance rénale, ou non, les sujets décédés en ont développé une et les vivants sortis de l'étude non etc.*). Cette analyse de robustesse corrobore le résultat de notre modèle de Cox initial à savoir qu'il n'y a pas de différence significative dans la survenue d'une insuffisance rénale entre les patients traités ou non par aminosides.

5. Modalités de prescription des aminosides

Afin d'assurer une précision maximale de nos résultats et évaluer la façon dont nous administrons les aminosides, nous avons relevé les doses moyennes d'amikacine et de gentamicine injectées ainsi que leurs concentrations résiduelles et au pic chez les 150 patients inclus dans notre analyse et recevant des aminosides.

Le nombre total de doses d'aminosides (amikacine et gentamicine) administrées au cours de notre étude était de $2,42 (\pm 1,08)$ doses.

Ainsi les doses d'amikacine administrées étaient d'environ $18,4 \pm 5,5$ mg/kg, avec une Cmax moyenne (326 mesures) de $45,1 \pm 16,2$ mg/L. La figure 5 en reprend la répartition et on y constate une variation de 28,9 à 61,3 mg/L.

Sur 259 mesures de Cmin, 62,5% des Cmin restaient inférieures à 5mg/L.

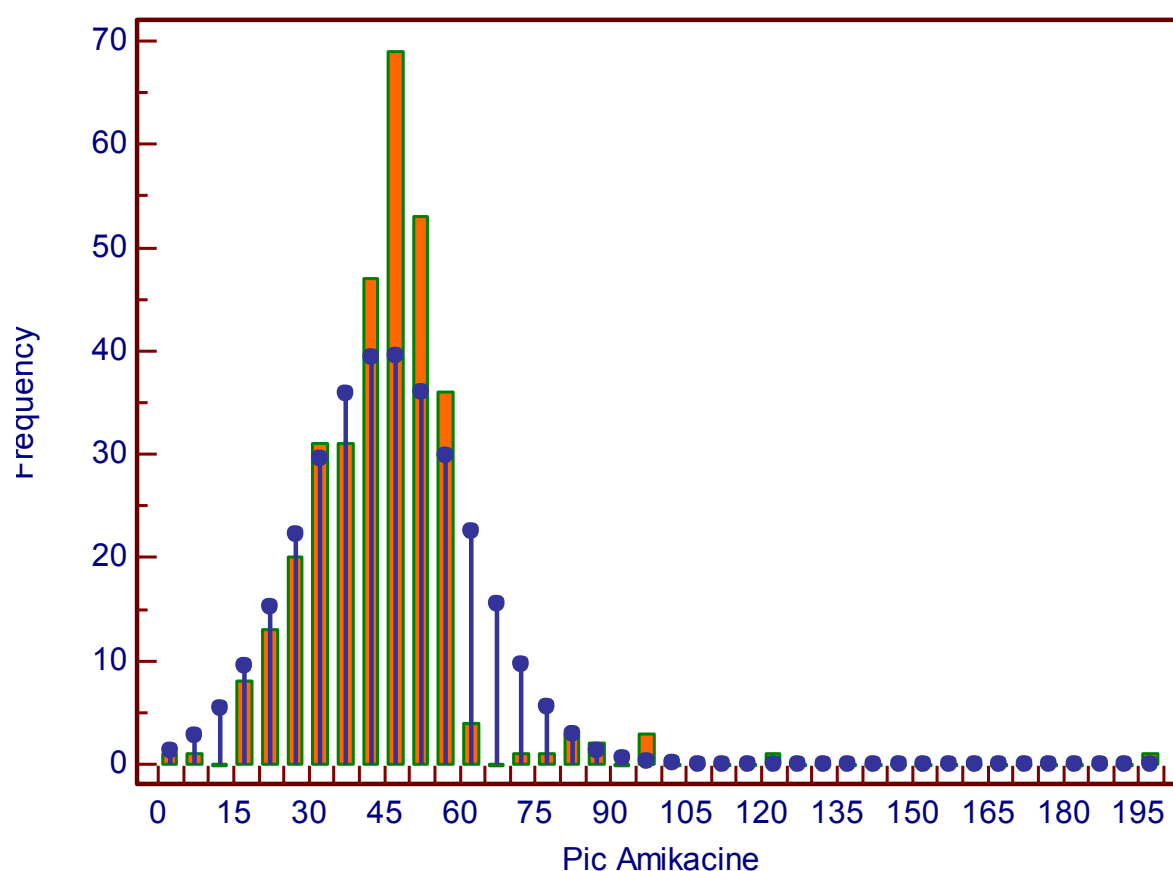


Figure 5. Histogramme représentant les valeurs de concentrations au pic d'amikacine

Pour la gentamicine, les doses administrées étaient en moyenne de $6 \pm 1,6$ mg/kg.

La figure 6 reprend la répartition des concentrations au pic de la gentamicine. On y note une variation de 13,1 à 35,4 mg/L. La Cmax moyenne réalisée avec 124 mesures était de $24,4 \pm 11,3$ mg/L.

Les Cmin répertoriées sur 96 mesures restaient inférieures à 2 mg/L pour 72,9% d'entre elles.

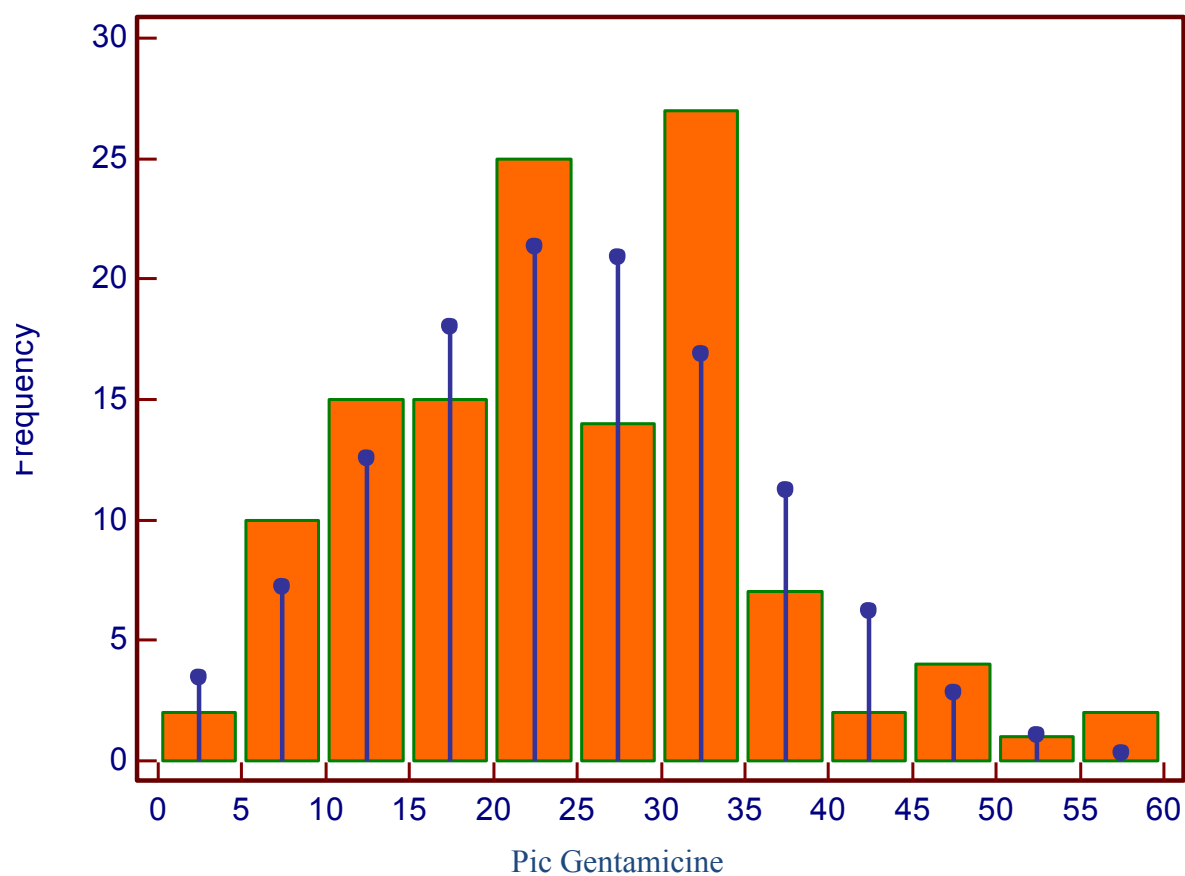


Figure 6. Histogramme représentant les valeurs de concentrations au pic de gentamicine

6. Facteurs de risque de mortalité entre J0 et J28

Pour conclure les résultats de cette étude, nous avons effectué une analyse décrite par le tableau 8, des facteurs de risque de mortalité chez nos patients en sepsis grave entre J0 et J28. Quatre vingt onze décès, dont 63 hommes (69,2%) et 28 femmes (30,8%), ont été noté dans cet intervalle de temps. Parmi ces patients décédés 78 étaient atteints de choc septique (85,7%) et 13 de sepsis sévère (14,3%). Soixante cinq de ces patients décédés ont reçu un traitement aminoside (71,4%).

Tableau 8
Facteurs de risque de mortalité entre J0 et J28

	Décès entre J0 et J28	
	Non n = 226	Oui n = 91
Sexe, n (%)		
Homme	128 (56.6)	63 (69.2)
Femme	98 (43.4)	28 (30.8)
Age		
Effectif (manquants)	226 (0)	91 (0)
Moyenne ($\pm$ e-t)	56.3 (17.1)	66.5 (13.5)
Médiane	58.5	70.0
[p25% - p75%]	[46.0;70.0]	[57.0;77.0]
[Min - Max]	[12.0;87.0]	[24.0;88.0]
Type du sepsis, n (%)		
Choc septique	149 (65.9)	78 (85.7)
Sepsis sévère	77 (34.1)	13 (14.3)
SOFA à J1		
Effectif (manquants)	226 (0)	91 (0)
Moyenne (ety)	8.6 (4.4)	11.7 (3.7)
Médiane	9.0	12.0
[p25% - p75%]	[5.0;12.0]	[9.0;14.0]
[Min - Max]	[0.0;22.0]	[2.0;18.0]
IGS2		
Effectif (manquants)	226 (0)	91 (0)
Moyenne ($\pm$ ety)	53.8 (18.1)	72.6 (20.7)
Médiane	52.0	72.0
[p25% - p75%]	[42.0;67.0]	[57.0;88.0]
[Min - Max]	[8.0;108.0]	[29.0;117.0]
Traité par aminoside, n (%)	149 (65.9)	65 (71.4)

La figure 5 montre la courbe de Kaplan Meier décrivant le délai de survenue de la mortalité chez les patients traités ou non par aminosides.

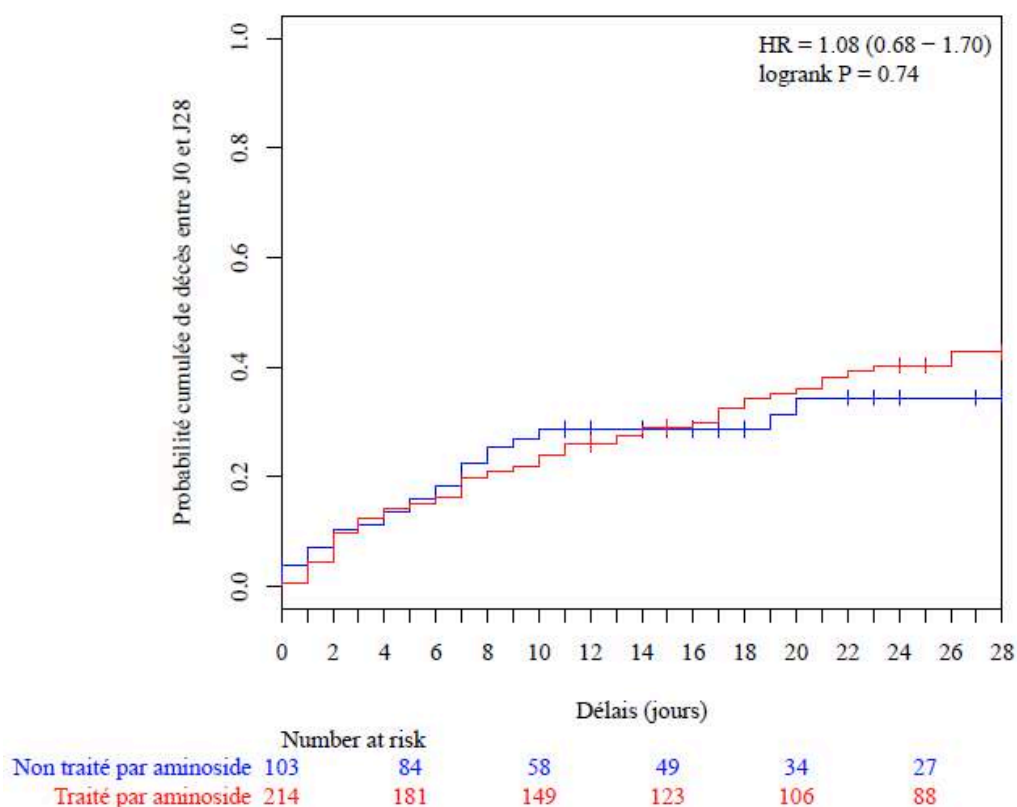


Figure 5. Courbe de Kaplan Meier : Délais de survenue de la mortalité chez les patients traités ou non par aminosides.

Le modèle de Cox suivant a comme variable explicative le traitement aminoside (oui vs non), et l'âge, le sexe, le score SOFA à J1, et le type de sepsis (choc ou sepsis sévère). Il est ajusté sur le score de propension de J1 (Tableau 10).

Tableau 10. Modèle de Cox : Risque relatifs de développer une insuffisance rénale entre J3 et J15

	RR* IC95%	p
Traitement par aminoside (oui vs non)	0,78 [0,47-1,30]	0,34
Age	1,02 [1,01-1,04]	<10-2
Sexe (Femme vs Homme)	0,52 [0,33-0,81]	<10-2
SOFA à J1	1,05 [0,98-1,13]	0,16
Choc (choc septique vs sévère)	1,05 [0,52-2,09]	0,90

* ajusté sur le score de propension

Bien que le résultat ne soit pas significatif, le traitement aminoside a tendance à diminuer la mortalité des patients en sepsis grave (0,78 (95% IC 0,47-1,30) ; p=0,34).

Par ailleurs, on peut constater que le traitement aminoside n'est en interaction qu'avec le sexe des patients en terme de mortalité (0,52 (95%IC 0,33-0,8) ; p=0,02).

Discussion

La néphrotoxicité des AG a déjà été rapportée dans le sepsis et plusieurs facteurs de risque ont été décrits. Le concept de dose unique journalière et de raccourcissement de la durée du traitement ont réduit ce risque de NT et ont simplifié le monitoring des AG. Néanmoins, les recommandations quant aux doses d'AG à administrer et leur retentissement sur la fonction rénale ne concerne ni les patients en sepsis sévère ou choc septique ni les patients ayant déjà une fonction rénale altérée.

L'objectif de notre étude est de découvrir si les AG représentent un risque dans la survenue d'une insuffisance rénale chez les patients de réanimation atteints de sepsis sévère ou de choc septique.

1. Risque rénal des aminosides

Les patients de réanimation en sepsis grave sont en proie à diverses agressions rénales quotidiennes, dues non seulement au choc en lui-même, par le biais de phénomènes inflammatoires et hémodynamiques, mais aussi aux comorbidités pré-existantes de ces sujets (diabète, insuffisance hépatique etc), à la dénutrition ou à l'exposition à divers traitements et produits néphrotoxiques (iode, diurétiques, aminosides etc.).

Dans notre étude, nous pouvons d'ores et déjà isoler des facteurs de risque de néphrotoxicité en réanimation médicale indépendamment d'un traitement aminoside.

L'âge, tout d'abord, semble avoir une implication dans la survenue d'une insuffisance rénale chez ces patients en sepsis grave. En effet, les patients ayant une moyenne d'âge autour de 63 ± 14 ans ont développé plus d'IR, tandis que ceux ayant aux alentours de 56 ± 17 ans ont gardé une fonction rénale normale ($p = 0,02$). Ceci s'explique probablement par le fait que plus l'âge d'un individu augmente plus le débit sanguin baisse et réduit la perfusion des organes. A 65 ans, les débits sanguins hépatique, cardiaque, et rénal ont diminué de 40 à 50% par rapport à un sujet de 25 ans.¹⁴¹ Sans surprise, on peut affirmer une réelle fragilité organique chez les patients ayant un âge plus avancé favorisant la survenue de défaillance d'organe dans le sepsis grave.

La gravité du sepsis paraît être le principal déterminant de la survenue d'IR chez nos patients. Dans notre étude, un score IGS II élevé à l'entrée en réanimation, paraît significativement favoriser le développement d'une IR, puisque les sujets concernés par cette aggravation clinique ont en moyenne un IGS II à $68,4 \pm 20,4$ contre un IGS II moyen de $52,4 \pm 16,5$ chez ceux gardant une fonction rénale normale ($p = 0,0001$). De plus, les patients développant au moins une défaillance d'organe, soit 97,1%, sont significativement plus à risque de dégrader leur fonction rénale ($p = 0,03$). Sur les 35 patients ayant une insuffisance rénale, 32 sont atteints de choc septique (91,4%) alors que 3 seulement sont en sepsis sévère (8,6%) ($p = 0,1$). Même si ce résultat n'est pas significatif, la gravité du sepsis a une nette tendance à favoriser la survenue d'une IR chez ces patients. D'autre part plusieurs études humaines rapportent que le risque de NT des AG est aussi largement corrélé au type de sepsis.^{116,119, 140}

L'incidence de la NT des aminosides dépend de la définition de la NT utilisé dans les études. Nous avons utilisé le score de RIFLE pour la définir.

En ce qui concerne le traitement aminoside, notre étude démontre qu'il ne paraît pas y avoir de différence significative dans la survenue d'une IR chez les patients en sepsis grave traités par aminosides ou non. La tendance, très loin d'être significative est un effet protecteur des aminosides vis à vis de la survenue de cette complication ($0,75$ (95% IC $0,32-1,76$) ; $p=0,51$). Ce résultat est robuste quelles que soient les différentes hypothèses cliniques concernant les patients censurés car sortis prématurément de l'étude. Ce résultat semble surprenant : une hypothèse est que les patients en sepsis grave nécessitent une association antibiotique à large spectre, synergique et rapide. Le sepsis traité de façon optimale grâce aux aminosides pourrait conduire à une moindre défaillance d'organes. Autrement dit notre étude montre que la défaillance rénale est au minimum non aggravée par le traitement aminoside et au mieux même améliorée. Malgré ce résultat, nous ne pouvons pas affirmer la bioéquivalence entre un traitement par aminoside ou non dans le traitement du sepsis grave et le risque rénal. Nous n'en sommes néanmoins pas loin puisque notre IC est de ($0,32-1,76$) et l'IC de bioéquivalence est de ($0,66-1,5$). Pour ce faire, il nous aurait fallu un effectif d'au moins 572 sujets contre deux fois moins dans notre étude, ce qui est un problème de puissance.

Cette hypothèse s'oppose aux résultats obtenus par Selby *et coll.*¹²⁸ ayant aussi utilisé l'évolution du score de RIFLE comme critère principal de jugement dans leur étude, mais qui retrouvent une majoration de 24% de survenue d'IR chez les patients traités par aminosides. Néanmoins, leur travail s'avère méthodologiquement très différent du notre puisqu'incluant

des patients atteints de tout type de sepsis confondu et traités uniquement par gentamicine considérée comme aminoside le plus néphrotoxique.⁶¹

D'autre part, la seule autre étude à ce jour étudiant la NT des AG chez les patients en sepsis grave en soins intensifs est celle de Boucher *et coll.*¹⁴⁰ qui rapportent une augmentation de 10% d'IR chez les patients traités par AG. Ce travail ne concerne néanmoins que des patients de soins intensifs traumatologiques.

Il paraît non négligeable de rajouter que la présence de traitement néphrotoxiques, pourtant clairement identifiés comme facteurs de risque de NT des AG par plusieurs études et métaanalyses,^{115,131} n'a eu aucune incidence dans notre étude sur la survenue ou non d'une IR chez les patients inclus et traités par AG (0,75 (95% IC 0,37-1,51) ; p=0,43).

2. Mortalité à J28

Représentant respectivement 14,6% et 30% des admissions en réanimation en France, le sepsis et le choc septique s'avèrent être un véritable problème de santé publique. En effet, la mortalité du choc septique reste encore élevée et avoisine 32% malgré d'importants progrès.⁵

L'intérêt de l'utilisation empirique du couple β lactamine et aminoside par rapport à un traitement β lactamine en monothérapie fait l'objet d'une controverse récente. En effet, plusieurs méta analyses ne retrouvent pas de différence significative en terme de mortalité globale ou liée à l'infection chez les sujets immunocompétents ou immunodéprimés bénéficiant d'une association β lactamine aminoside.^{35,93}

Malgré une tendance du traitement aminoside à diminuer la mortalité des patients en sepsis sévère, le résultat de notre étude est sur ce point là non significatif (0,78 (95% IC 0,47-1,30) ; p=0,34). Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans la méta analyse de Paul *et coll.*³⁵ incluant lui aussi des patients en sepsis grave et comparant les taux de mortalité en fonction d'un traitement par association β lactamine avec aminoside ou par une monothérapie. Ce travail ne retrouve aucune différence significative sur la mortalité des patients traité ou non par β lactamine avec aminoside (0,90 (95% IC 0,77-1,06). Par contre, il retrouve une proportion plus importante d'effets secondaires notamment de NT chez les patients bénéficiant de l'association β lactamine/aminoside.

Paradoxalement, Kumar *et coll.*²⁹ publient une méta analyse récente montrant que 29% des

patients en choc septique bénéficiant d'une association d'antibiotiques décèdent comparé à 36 % chez ceux ne recevant qu'une monothérapie ($p= 0.0002$). Dans cette étude, l'administration d'une association d'antibiotiques dans le choc septique est également associée à une réduction significative de la mortalité en réanimation, et à une augmentation du nombre de jours sans ventilation mécanique.²⁹ Néanmoins, cette méta analyse ne s'adresse qu'à des patients en choc septique contrairement à notre étude qui inclut sepsis sévère et choc septique.

Par ailleurs, on peut constater que le traitement aminoside est en interaction avec le sexe des patients en terme de mortalité et ceci de façon significative (0,52 (95%IC 0,33-0,8) ; $p=0,02$). En effet, chez les hommes en sepsis grave, on peut affirmer qu'un traitement aminoside diminue significativement la mortalité (0,53(95% IC 0,30-0,97) ; $p=0,04$). En revanche, chez les femmes, les aminosides auraient tendance à accroître la mortalité de ces patientes. Néanmoins ce résultats est statistiquement non significatif (2,77(95% IC 0,76-10,01) ; $p=0,12$). Les différences morphologiques et physiologiques entre l'homme et la femme influencent la pharmacocinétique des antibiotiques (biodisponibilité, distribution, métabolisme, élimination) et peuvent donc être la réponse à cette différence de mortalité entre les sexes. On peut citer par exemple le poids moyen et l'index de masse corporelle plus faibles chez la femme, l'eau corporelle et le rapport masse musculaire sur masse grasseuse supérieurs chez l'homme ou encore le volume plasmatique supérieur chez l'homme et qui varie chez la femme au cours du cycle menstruel.¹⁴² D'autre part de nombreuses études identifient le sexe féminin comme un facteur de risque de NT des AG.^{113,114,116,117} Ainsi si les femmes de notre étude ont présenté plus d'insuffisance rénale au cours de leur sepsis, elles ne pouvaient avoir qu'une probabilité de mortalité plus élevée puisque l'on sait que la combinaison entre une IR et un sepsis est associée à 70% de mortalité, contre 45% chez les patients ayant une IR isolée.²⁶

3. Facteurs décisionnels de prescription des AG

Les caractéristiques des AG leur confèrent un rôle crucial dans le traitement empirique anti bactérien du sepsis. Leur spectre élargi et leur effet post antibiotique leur permettent d'avoir une activité dirigée et prolongée contre les bacilles Gram négatif et les cocci Gram positif. La résistance des bactéries multirésistantes aux AG reste stable et faible.¹²⁹ Or, ceci est très intéressant dans le milieu de la réanimation où l'on retrouve souvent des patients « health care ». ⁸⁵ Ainsi un traitement par association paraît plus adapté de 15-20% par rapport à une β lactamine seule.^{143,144,,}

Néanmoins, au fil des années, les praticiens ont été confrontés à l'apparition du concept de NT des aminosides. Même si des solutions ont été élaborées afin de réduire la survenue de cette complication, aucune recommandation n'existe concernant les patients en sepsis grave. Les médecins les prescrivent donc en fonction de leur bon sens et des facteurs de risque de NT de ces AG déjà identifiés par plusieurs études.

C'est justement sur ces facteurs de risque de NT des AG répertoriés par les méta analyses de Pannu *et coll.*¹³¹ en 2008 et Moore *et coll.*¹¹⁵ en 1984, que nous avons élaboré le score de propension à recevoir des AG ou non dans notre étude. Nous y avons de plus rajouté les caractéristiques propres au sepsis que nous pensons pouvoir influencer les praticiens dans la prescription de ce traitement.

Ainsi nous retrouvons que les patients ayant une insuffisance hépatique, un diabète ou le fait d'avoir été greffé et/ou d'avoir un rein unique, ont tendance à recevoir d'avantage d'aminosides. Ceci peut se rapporter au fait qu'il s'agit à priori de comorbidités exposant au développement d'infections plus graves et donc nécessitant une antibiothérapie synergique rapide.

Nous constatons aussi chez les patients atteints de sepsis d'origine hospitalière, une différence statistiquement significative (2.10 [95% IC 1.22- 3.63]), à savoir une augmentation de près de 110% d'administration d'aminoside par rapport aux patients touchés par des sepsis d'origine communautaire. Cette modalité de prescription paraît adaptée. En effet, les sepsis graves d'origine hospitalière sont logiquement plus à risque d'être causés par des bactéries multirésistantes nécessitant par conséquent une antibiothérapie à large spectre et pour laquelle nous savons la résistance de ces bactéries faible.¹²⁹

Au contraire, les sepsis d'origine neurologique paraissent dissuader les praticiens de prescrire un traitement aminoside (0.14 [95% IC 0.03- 0.76]). Ceci est facilement explicable par le fait que la diffusion des AG est médiocre dans le liquide céphalorachidien (1/10), même en cas d'inflammation ne permettant pas d'obtenir des taux efficaces et donc exposant aux risques d'échec thérapeutique.

4. Modalités de prescription des aminosides

Dans notre étude, les doses d'aminosides administrée aux patients dans le service étaient initialement prévues à 7mg/kg/jour pour la gentamicine^{58,82,84} et à 20-25 mg/kg/jour pour l'amikacine.^{83,84} Finalement, elles étaient respectivement de $6 \pm 1,6$ mg/kg et de $18,4 \pm 5,5$ mg/kg. Bien que cette étude soit réalisée dans un seul et même service et que cela confère une certaine homogénéité des pratiques, il paraît difficile d'affirmer que tous les patients ont reçus les mêmes doses d'aminoside. Leur prescription n'étant pas codifiée chez les patients en sepsis grave, on peut aisément imaginer que les posologies administrées soient variables en fonction des médecins. De plus, nous avons relevé au départ de notre recueil de données, les concentrations plasmatiques au pic (Cmax), représentant le critère d'efficacité des AG. Certains auteurs proposent des objectifs théoriques de Cmax. On retient Potel *et coll.*⁸² qui considèrent comme thérapeutiques des Cmax 20 à 25 mg/L pour la gentamicine et de 60 mg/L pour l'amikacine. Or dans notre étude, les Cmax moyennes étaient de $24,4 \pm 11,3$ mg/L pour la gentamicine et de $45,1 \pm 16,2$ mg/L pour l'amikacine. Si cela est moins vrai pour la gentamicine, on note une forte tendance des praticiens à administrer des doses inférieures à celles recommandées pour l'amikacine impliquant des concentrations au pic inférieures à celles attendues, exposant donc les patients à un sous dosage et par conséquent à un risque d'échec thérapeutique. Ce point peut contribuer à expliquer l'absence de différence significative constatée d'une part sur la survenue d'insuffisance rénale et d'autre part sur la mortalité entre les patients en sepsis grave traités ou non par AG. Un autre résultat intéressant, voire même surprenant, est la répartition des concentrations plasmatiques au pic, s'étalant de 13,1 à 35,4 mg/L pour la gentamicine et de 28,9 à 61,3 mg/L pour l'amikacine. Cette dispersion considérable avait déjà été retrouvée par Beaucaire *et coll.* en 1991.¹⁴⁶ Dans cette étude, la première Cmax d'amikacine variait de 8,7 à 110mg/L. Cette dispersion peut

être expliquée par la variabilité interindividuelle des paramètres cinétiques de ces patients de réanimation. En effet, ces sujets présentent des caractéristiques interagissant avec la pharmacocinétique des aminosides, comme par exemple la majoration du volume de distribution (Vd), source de sous-dosage.^{147,148}

Dans l'étude rétrospective française de Commandeur *et coll.*¹⁴⁵ réalisée sur le monitoring des AG chez des patients de réanimation polyvalente atteints de sepsis graves, 49,7 % des rapports Cmax/CMI étaient inefficaces et 32,2 % des patients étaient en échec thérapeutique, malgré l'utilisation des posologies d'aminosides recommandées, posant la question de la révision des modalités d'administration des aminosides et surtout des doses recommandées. Il serait donc intéressant d'élaborer une étude prospective avec un protocole de prescription et de monitoring précis à la disposition des praticiens afin d'assurer l'homogénéité du traitement aminoside et surtout l'administration de doses efficaces. Ceci aurait peut être un impact sur la survenue d'une insuffisance rénale ou éventuellement sur la mortalité.

Par ailleurs, nous nous sommes employés à relever les concentrations résiduelles des aminosides (Cmin) dont le contrôle est plus consensuel puisque lié à leur néphrotoxicité.⁶⁴ L'objectif de la Cmin varie entre 0,5 mg/L⁴⁷ et 1-2 mg/L⁸¹ pour la gentamicine et entre 2,5 mg/L⁴⁷ et 5 mg/L pour l'amikacine⁶⁴ selon les auteurs. Cette question paraît néanmoins intéressante car si certains auteurs recommandent de ne pas doser la concentration résiduelle des AG si Clcr>60 ml/mn/1,73m² et/ou si le traitement est inférieur à 5 jours,^{47,130} il n'existe aucune recommandation quant au monitoring des AG chez les patients en sepsis grave. Ainsi dans notre étude nous retrouvons que 72,9% des Cmin des patients ayant reçu de la gentamicine sont inférieures à 2 mg/L et que 62,5% des Cmin de ceux ayant reçu de l'amikacine restent en dessous de 5mg/L. Ce résultat reste rassurant dans la mesure où la majorité des aminosides injectés dans notre étude le sont de façon à rester en dessous de la dose néphrotoxique.

Un autre résultat relevé dans notre analyse est le nombre total de doses d'aminosides administrées qui se situe à 2,4 (±1,1) doses. Ce résultat est cohérent puisque partant d'un concept de dose unique journalière d'AG, la durée de traitement dans notre étude est approximativement de 2 à 3 jours ce qui correspond habituellement au temps nécessaire à l'obtention des résultats de l'antibiogramme et donc à l'arrêt de l'aminoside et au passage à une monothérapie adaptée.⁸⁶

5. Limites de l'étude

La méthodologie de ce travail représente une de ses limites. Les 4 problèmes principaux sont :

- 1) Il s'agit en effet d'une étude rétrospective, avec recueil des résultats a posteriori.
- 2) De plus, le caractère monocentrique de l'étude pose un problème d'extrapolabilité des résultats compte tenu de la taille limitée de l'échantillon (214 patients).
- 3) Notre étude présente un vrai problème de puissance. Malgré des résultats encourageants, nous ne pouvons pas en affirmer la bioéquivalence. En effet pour ce faire il nous aurait fallu un effectif d'au moins 572 sujets. Il serait donc intéressant de réaliser un travail sur un échantillon plus important de patients et dans différents services de réanimation, afin de confirmer les résultats suscités.
- 4) Nous avons élaboré un score de propension à recevoir un traitement par aminoside ou non en fonction de variables que nous pensions impliquées dans le choix du praticien. Nous ne pouvons donc pas certifier que les variables choisies soient les seules à intervenir dans la prescription ou non d'aminoside. Même si l'élaboration d'un score de propension permet de se rapprocher au maximum d'une décision de prescription des AG régie par le hasard, cette technique statistique ne peut en aucun cas remplacer la méthodologie des essais cliniques prospectifs randomisés, qui demeure la seule capable de garantir au mieux l'absence de biais de sélection ou de confusion.

Conclusion

Notre étude révèle qu'il y a très peu de risques que les aminosides aient un effet propre sur la dégradation de la fonction rénale des patients en sepsis sévère ou en choc septique hospitalisés en réanimation médicale. Aucune étude à ce jour, hormis l'étude de Boucher *et coll.*¹⁴⁰ incluant uniquement des patients de réanimation traumatologique, ne détermine le risque rénal propre des aminosides chez les patients en sepsis grave. Il paraît intéressant de réaliser dans l'avenir une analyse cette fois ci multicentrique, prospective et randomisée, incluant un effectif plus important de patients en sepsis sévère ou choc septique afin de répondre à la question du risque rénal des aminosides dans ce contexte et ceci indépendamment de tous les autres facteurs de risque de néphrotoxicité propres au milieu de la réanimation.

D'autre part notre analyse ne retrouve pas de différence en terme de mortalité chez les patients recevant une association β lactamine aminosides et ceux ne recevant qu'une β lactamine. Deux méta-analyses n'ont pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation d'une association d'antibiotiques chez des patients immunocompétents (sepsis ou bactériémie à gram négatif).^{92, 95} En revanche, si le patient est en état de choc septique, l'association d'un aminoside se montrerait supérieure à une monothérapie standard⁽²⁹⁾. Ainsi, la controverse concernant l'indication de la prescription d'aminosides dans les sepsis graves paraît toujours et encore d'actualité et mérite sans aucun doute d'être approfondie.

Malgré leur utilisation empirique depuis plus de 50 ans, les aminosides représentent une vraie source de controverses et d'incertitudes chez les patients en sepsis graves et ce sujet peut encore donner naissance à de nombreuses autres études ne pouvant que faire avancer la pratique clinique dans le milieu de la médecine d'urgence et de la réanimation.

Bibliographie

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001. International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 1250-6
2. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1546-1554
3. Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.C., Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 ; 168 : 165-172
4. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1303-1310
5. Levy MM, Artigas A, Phillips G et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12:919-24
6. Cavaillon J.M. Inflammation locale et générale « Sepsis » Paris: Masson (2004). 45-73
7. Vallet B. Vascular nitric oxide during sepsis: from deficiency to overproduction *Adv. Sepsis* 2001; 1: 52-57
8. Sharpe R.M., Ellis C.G. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide *Crit. Care* 2003 ; 7 : 359-373
9. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest.* 2003; 124:1103–15
10. Wu X, Guo R, Wang Y, and Cunningham P. The role of ICAM-1 in endotoxin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293: 1262–1271
11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D, & Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34:344-353
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-77
13. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis - hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003 ; 7 : 359-73

14. Parker M, Shelhamer J, Bacharach S, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 483-90
15. Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999 ; 116 : 1354-9
16. Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 3-11
17. Robert W. Schrier, M.D., and Wei Wang, M.D. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351:159-169
18. Payen D, Berton C. Insuffisance rénale aiguë : épidémiologie, incidence et facteurs de risque. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005 ; 24 : 134-9
19. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294:813-818
20. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460-7
21. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-23
22. Hutchinson A, Ogletree M, Snapper J, Brigham K. Effect of endotoxemia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1985 ; 58 : 1463-1468
23. Dellinger R.P., Levy M., Rhodes A., Gerlach H., Annane D., Opal S., et al. Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Intensive Care Med*. 2012 ; 30 : 536-555
24. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. . Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009 ;136 : 1237-1248
25. Pottecher T., Calvat S., Dupont H., Durand-Gasselin J., Gerbeaux P. SFAR/SRLF. Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau né exclu). Conférence de Consensus, 13 Octobre 2005, Paris, France *Crit. Care* 2006 ; 10 : 311
26. Metnitz, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Len K, et al. Effect of Acute Renal Failure Requiring Renal Replacement Therapy on Outcome in Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine* 2002 ; 30 :2051-8
27. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358:125–39
28. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012 ; 16:R94

29. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 ; 34:1589–1596
30. Kumar A. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared to monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine*. 2010 ; 38(9):1773-85
31. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012 ; 367:124–34
32. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012 ; 367:1901–11
33. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1359-1367
34. Recommandations de bonne pratique (2008) Diagnostic et antibiothérapies des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte – Affsaps. <http://www.afssaps.fr>
35. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. b-Lactam monotherapy versus b-lactam–aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1111 – 5
36. Waksman SA. My life with the microbes. *New York: Simon and Schuster*, 1954: 214-31
37. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exp Biol NY* 1944 ; 55 : 66-9
38. Schatz A, Waksman S.A. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Exp Biol NY* 1944 ; 57 : 244-8
39. Waksman SA. Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization. Nobel lecture December 12th, 1952. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam : Elsevier Publishing Company, 1964
40. Waksman SA, Lechevalier HA. Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. *Science* 1949; 109:305-307
41. Umezawa H, Ueda M, Maeda K, et al. Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1957; 10: 181-189
42. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, et al. Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micro- monospora*. *J med Chem* 1963; 6: 463-464

43. Kabins SA, Nathan C, Cohen S. In vitro comparison of netilmicin, a semisynthetic derivative of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10: 139-145
44. Higgins CE, Kastners RE. Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Description of Streptomycin tenebrarius. *Antimicrob Agents Chemother* 1967; 7:324-331
45. Kawaguchi H, Naito T, Nakagowa S, Fugijawa K. BBK8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1972; 25: 695
46. Boussekey N., Alfandari S. Aminositides. *EMC (Elsevier SAS, Paris)* 2006 ; 5-0030
47. Actualités en antibiothérapie – Aminositides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique. Rémy Gauzit. *Réanimation* 2011 ; 20:S290-S298
48. Mise au point sur le bon usage des aminositides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Afssaps. Mars 2011
49. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 1990; 74:63–70
50. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycosides therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987 ; 155:93–9
51. Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, et al. Optimizing aminoglycosides therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43:623–9
52. Isaksson B, Mailer R, Nilsson LE, et al. Postantibiotic effects of aminoglycosides on staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1993 ; 32:215–22
53. Isaksson B, Nilsson LE, Mailer R, et al. Postantibiotic effects of aminoglycosides on Gram-negative bacteria evaluated by a new method. *J Antimicrob Chemother* 1988 ; 22:23–33
54. Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, et al. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1994 ; 33(5):937–47
55. Chandrakanth RK, Raju S, Patil S. Aminoglycosides- resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Curr Microbiol* 2008 ; 56:558–62
56. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1003-12

57. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007 ; 28:596–603
58. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45:753–60.
59. Govaerts PJ, Claes J, Van de Heyning PH, Jorens PG, Marquet J, de Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990 ; 52 : 227-51
60. Kahlmeter G, Dahlager J. Aminoglycoside toxicity, a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrobial Chemother* 1984 ; 13 : 9-22
61. Tran Ba Huy P. Bases pharmacocinétique de l'ototoxicité des aminosides. Comment définir le rythme optimal d'administration des aminoglycosides. *Paris : Arnette* 1989. p. 39-42
62. Beaucaire G. Does once daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides? *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2000; 6(7): 357–62
63. Sandoval R, Leiser J, Molitoris B A. Aminoglycoside antibiotics traffic to the Golgi complex in LLC-PK1 cells. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:167–174
64. De Broe ME, Paulus GT, Verpooten GA, et al (1984) Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int* 1984 ; 25:643–52
65. TodM, Minozzi C, Beaucaire G, et al. Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *The journal of antimicrobial chemotherapy* 1999 ; 44(1)99-108
66. Blaser J, König C. Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J clin Microbiol* 1995 ; 14:1029–38
67. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24:810–5
68. De Broe ME, Verbist L, Verpooten GA. Influence of dosage Schedule on renal accumulation of amikacin and tobramycin in man. *The journal of antim chemotherapy*. 1991 ;27 Suppl C : 41-7
69. Verpooten GA, Giuliano RA, verbist L, et al. Once-daily dosing decrease accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clinical pharmacology and therapeutic* ; 45 (1) : 22-7
70. Rougier F, Claude D, Maurin M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47:1010–6

71. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Once-daily gentamicin versus once-daily netilmicin. *J Antimicrob Chemother* 1994 ; 33:823–35
72. Barza M, Ioannidis JP; Cappelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ*. 1996 ; 312(7027) :338-45
73. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24(5):796–809
74. Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, et al. Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 ; 66(2) : 251-9
75. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Jr., et al. Initial low-dose gentamicine for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clinical infectious diseases* 2009 ;48(6) : 713-21
76. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, et al. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009 ; 48(1) :65-71
77. Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency. Minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug safety* 1997; 16(3): 205-31
78. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993 ; 21:172–3
79. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009 ; 37:840–51
80. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al. Revisiting loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010 ; 14(2):R53
81. Radigan EA, Gilchrist NA, Miller MA. Management of aminoglycosides in the intensive care unit. *Journal of intensive care medicine*. 2010; 25(6) :327-42
82. Potel G, Caillon C, Jacqueline C, Navas D, Kergueris MF, Batard E. Antibiotic dosages in intensive care unit: when and how should we ask for and perform tests? *Réanimation* 2006; 15(3): 187–92
83. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; 66 Suppl 2:ii25-31
84. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *British journal of clinical pharmacology*. 1995 ; 39(6):605-9

85. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009 ; 63(2):246-51
86. Beaucaire G, Minozzi C, Tod M, et al. Clinical efficacy of IV once-daily dosing isepamicin used five or ten days, with or without initial loading dose in ICU. ICAAC, Toronto, Ontario, Canada, Abstract LM-39. Abstracts book p 371
87. Stratégie d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (2008) Haute Autorité de santé (HAS). <http://www.has-santé.fr>
88. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, and treatment of infective endocarditis: the task force on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009 ; 30:2369–413
89. Recommandations de bonne pratique (2009) Infections ostéoarticulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) – Spilf.
90. Recommandations pour la pratique clinique (2006) Prise en charge du pied diabétique infecté – Spilf. http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php
91. Recommandations de bonne pratique (2007) Spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires à un geste intra discal, sans mise en place de matériel – Spilf. http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php
92. Zahar JR, Rioux C, Girou E, et al. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 ; 58(3):651-6
93. Paul M, Benuri-Silgiber I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta- analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668
94. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside- containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:231-42
95. Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002007
96. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta- analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519-27
97. Korvick JA, Bryan CS, Farber B, Beam Jr. TR, Schenfeld L, Muder RR, et al. Prospective observational study of Klebsiella bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic

- combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2639-44
98. Graham JC, Gould JK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 49:437-44
 99. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903
 100. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44:2028-33
 101. Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, Trillo-Alvarez C, Juncos L, Gajic O. Evaluation of "Loss" and "End stage renal disease" after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2087-2095
 102. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162: 837-843
 103. Laczika K, Staudinger T, Hollenstein U, Presterl E, Locker GJ, Knapp S, Burgmann H, Stoiser B, Kofler J, Winter W, Graninger W, Frass M. Renal tolerability of four different once-daily dose regimen of netilmicin in critical care patients. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 840-844
 104. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43:1549–55
 105. Lipcsey M, Carlsson M, Larsson A, Algotsson L, Eriksson M, Lukinius A, Sjölin J. Effect of a single dose of tobramycin on systemic inflammatory response-induced acute kidney injury in a 6-hour porcine model. *Crit Care Med* 2009; 37:2782-2790
 106. Fukuoka N, Aibiki M. Recommended dose of arbekacin, an aminoglycoside against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, does not achieve desired serum concentration in critically ill patients with lowered creatinine clearance. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33:521-527
 107. Barletta JF, Johnson SB, Nix DE, Nix LC, Erstad BL. Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. *J trauma* 2000; 49:869-872

108. Gilbert TB, Jacobs SC, Quaddoura AA. Deafness and prolonged neuromuscular blockade following single-dose peritoneal neomycin irrigation. *Can J Anaesth*. 1998; 45(6):568-570.
109. Ferrara BE, Phillips RD. Respiratory arrest following administration of intraperitoneal neomycin. *Am Surg*. 1957; 23(8):710-712
110. Warner WA, Sanders E. Neuromuscular blockade associated with gentamicin therapy. *JAMA*. 1971; 215(7):1153-1154
111. Waterman PM, Smith RB. Tobramycin-curare interaction. *Anesth Analg*. 1977; 56(4):587-588
112. Wong J, Brown G. Does once-daily dosing of aminoglycosides affect neuromuscular function? *J Clin Pharm Ther*. 1996; 21(6): 407-411.
113. Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(6):1220-1232
114. Sawyers CL, Moore RD, Lerner SA et al. A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *The Journal of infectious diseases*. 1986; 153(6):1062-8
115. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Annals of internal medicine*. 1984 ; 100(3):352-7
116. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1993 ; 4(1):99-108
117. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, et al. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. 2001 ; 21(4):443-51
118. Sweileh WM. Gender differences in aminoglycoside induced nephrotoxicity: a prospective, hospital-based study. *Current clinical pharmacology*. 2009 Sep; 4(3):229-32
119. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrobial agents and*

chemotherapy 2009 ; 53(7) :2887-91

120. Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003 ; 37(2) :182-6
121. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, et al. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 2001; 96(7) :2206-10.
122. Bertino JS, Jr., Booker LA, Franck PA, et al. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *The Journal of infectious diseases*. 1993 ; 167(1):173-9
123. Cortes J, Gamba G, Contreras A, et al. Amikacin nephrotoxicity in patients with chronic liver disease. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1990; 42(2):93-8
124. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney international*. 2011 ; 79(1) :33-45
125. Zager RA. Endotoxemia, renal hypoperfusion, and fever : interactive risk factors for aminoglycoside and sepsis-associated acute renal failure. *America journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992 ; 20(3) :223-30
126. Contreras AM, Ramirez M, Cueva L, et al. Low serum albumin and the increased risk of amikacin nephrotoxicity. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1994 ; 46(1):37-43
127. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet*. 1993 ; 341(8841):335-9
128. Selby NM, Shaw S, Woodier N, et al. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009 ; 102(12) :873-80
129. Drusano GL, Louie A. Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011 ; 55(6):2528-31
130. Prins JM, Weverling GJ, de Block K, et al. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996 ; 40(11) :2494-9
131. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Critical care*

medicine. 2008 ;36(4 Suppl) :S216-23

132. Prins JM, Weverling GJ, van Ketel RJ, et al. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997 ; 62(1):106-11
133. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or divided doses. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996 ; 37(4) :645-63
134. Lawson DH, Tilstone WJ, Gray JM, et al. Effect of furosemide on the pharmacokinetics of gentamicin in patients. *Journal of clinical pharmacology*. 1982 ; 22(5-6) :254-8
135. Smith CR, Lietman PS. Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1983 ; 23(1) :133-7
136. Uchino, S., et al., An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 2006. 34 : 1913-7
137. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004; 8;R204-R212
138. Le Gall JR et coll. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270: 2957-2963
139. Vincente JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruinig H et al. The SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on « sepsis related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1793-800
140. Boucher BA, Coffey BC, Kuhl DA, et al. Algorithm for assessing renal dysfunction risk in critically ill trauma patients receiving aminoglycosids. *Am Journal of Surgery*. 1990 ; 160 (5) :473-80
141. Labaune JP, Pharmacocinétique : Principes fondamentaux. Paris : Masson ;1984.

142. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004 ; 44 :499-523
143. Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, et al. Pseudomonas aeruginosa infections in the Intensive Care Unit: can the adequacy of empirical beta-lactam antibiotic therapy be improved? *International journal of antimicrobial agents*. 2007 ; 30(5):458-62. 12
144. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2006 ; 130(3):787-93
145. Commandeur D, Eyrieux S., Le Noël A, et al. Monitoring des aminosides en réanimation. *Médecine et maladies infectieuses* 2012 ; 40 : 94-99
146. Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, Karp P, Chidiac C, Caillaux M. Clinical and bacteriological efficacy, and practices aspects of amikacine given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl. C):91–103
147. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:294–301
148. Hansen M, Christrup LL, Jarlov JO, Kampmann JP, Bonde J. Gentamycin dosing in critically-ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:734–40

Abréviations

AG	aminosides
AINS	anti inflammatoires non stéroïdiens
Atcd	antécédents
ATP	adénosine triphosphate
AUC	aire sous la courbe
BGN	bacilles gram négatifs
Clcr	clairance de la créatinine
Cmax	concentration plasmatique au pic
CMI	concentration minimale inhibitrice
Cmin	concentration plasmatique résiduelle
DUJ	dose unique journalière
EER	épuration extra rénale
EPA	effet post antibiotique
Ety	écart type
HEA	hydroxyéthylamidon
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGS II	indice de gravité simplifié II
IL1	interleukine 1
IRA	insuffisance rénale aigue
IV	intra veineux
NO	monoxyde d'azote
NOSi	monoxyde d'azote synthétase inductible
NT	néphrotoxicité
NTA	nécrose tubulaire aigue
O ₂	oxygène
PAD	pression artérielle diastolique
PAM	pression artérielle moyenne
PAMP	<i>pathogen associated molecular patterns</i>
QC	débit cardiaque
SaO ₂	contenu artériel en oxygène
SvO ₂	sang veineux mêlé
TaO ₂	transport artériel d'oxygène
TLR	toll like receptors
TNF α	facteur de nécrose cellulaire
Vd	volume de distribution
VO ₂	consommation d'oxygène

Serment Médical

*Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure
d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la
santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels ou
sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans
aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou
menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je
ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de
leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et
n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs
consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de
la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont
confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des
foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas
abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma
mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les
entretiendrai les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui
me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans
l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle
à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*