

Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/L defini par les recommandations de l'Agence Nationale de Securite du Medicament et des produits de sante ?

Yannick Goulamhousen Charifou

► **To cite this version:**

Yannick Goulamhousen Charifou. Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/L defini par les recommandations de l'Agence Nationale de Securite du Medicament et des produits de sante ?. Médecine humaine et pathologie. 2016. <dumas-01316818>

HAL Id: dumas-01316818

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01316818>

Submitted on 17 May 2016

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.

Année 2016

Université de Bordeaux

U.F.R. des Sciences Médicales

Année 2016

N°43

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement

Par Yannick GOULAMHOUSSEN CHARIFOU

Né le 27 février 1985 à Saint-Denis de La Réunion

Le 25 mars 2016 à Saint-Denis de La Réunion

Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/L défini par les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ?

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas ALLOU

Jury

Monsieur le Professeur Gilles HILBERT	Président
Monsieur le Professeur Bernard-Alex GAÜZÈRE	Rapporteur
Monsieur le Professeur Pierre DUBUS	Assesseur
Monsieur le Professeur Xavier COMBES	Assesseur
Monsieur le Docteur Alain DOMERCQ	Assesseur

Remerciements

Au Professeur Gilles HILBERT,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Au Professeur Pierre DUBUS,

Vous avez accepté de faire partie des membres de ce jury.

Nous nous connaissons depuis ma première année de médecine.

Votre présence ici à la Réunion pour clôturer cette décennie de travail compte beaucoup.

Recevez ici l'expression de mes remerciements sincères.

Au Professeur Xavier COMBES,

Vous avez accepté de participer à ce jury.

Votre présence est importante à mes yeux.

Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Bernard-Alex GAÛZÈRE

Professeur visiteur de l'Université de Bordeaux,

Vous avez accepté de juger et de rapporter ce travail.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au Docteur Alain DOMERCQ,

Les livres m'ont appris la théorie. Tu m'as appris la pratique de la médecine générale de ville.

Ta rencontre dans mon cursus a été déterminante. Merci pour ce que tu m'as transmis.

Merci de faire partie de ceux qui ont jugé cette thèse.

Au Docteur Nicolas ALLOU,

Tu as accepté de diriger mon travail. Tu l'as orienté et corrigé avec une très grande disponibilité.

Je ne pourrais jamais te remercier assez pour ton aide et tes conseils. Un grand merci pour ton enthousiasme tout au long de ce travail. C'était un réel plaisir de travailler avec toi.

Sois assuré de mon amitié sincère.

Au Docteur RAKOTOMAMPIONONA Noro,
Tu as lu et relu cette thèse, à l'affût de la moindre faute.
Merci pour ton aide.
Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A Maximilien GUERRY,
Mon ami et co-externe. Grâce à toi, ces années de médecine ont été très belles.
Merci d'avoir partagé ces bons mais aussi mauvais moments durant cette décennie.

A mes parents, Mamode-Taky et Zakira,
Vous m'avez donné la chance d'étudier et d'accéder à ce rêve d'enfant : devenir médecin.
Merci d'avoir permis cela.

Enfin à Pakiza, mon amour avec qui je partage tant.
Merci de m'avoir épaulé lors de mes moments de doutes au cours de mes études. Merci de ton soutien et ta complicité au quotidien. Tu es celle qui sait le mieux le long parcours que j'ai traversé pour en arriver là. Et merci pour Imaan et Noor. Elles sont nos plus belles réussites.

Table des matières

1) Introduction	6
2) Rappel.....	8
Historique des aminosides	8
Mécanismes d'action	8
Mécanismes de résistance.....	10
Pharmacocinétique.....	12
Pharmacodynamique.....	13
Spectre d'activité	14
Aminosides en combinaison	15
Modalités de prescription.....	16
Durée de traitement.....	17
Posologie.....	17
Voies d'administration	17
Monitoring des concentrations sériques et surveillance.....	18
Contre-indications.....	18
Effets indésirables.....	19
3) Matériel et méthode.....	20
3.1) Schéma de l'étude.....	20
3.2) Critères d'inclusion.....	20
3.3) Critères d'exclusion.....	21
3.4) Critère d'évaluation	21
3.5) Taille de l'étude et durée	22
3.6) Analyse statistique des données	22
3.7) Ethique.....	22
4) Résultats	23
5) Discussion	28
6) Conclusion	32
Bibliographie	33
Annexe.....	38

Table des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action des aminosides.....	9
Figure 2 : Guérison clinique en fonction du rapport pic de concentration plasmatique (Cmax) /concentration minimale inhibitrice (CMI).....	14
Figure 3 : Evolution de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en fonction du nombre de dose par 24h (Tobramycine sur des souches de Pseudomonas aeruginosa).....	14
Figure 4 : Pourcentage de guérison (clinique et bactériologique) en fonction du nombre de dose journalière d'aminosides.....	16

Table des tableaux

Tableau I : Posologies, objectifs de pic de concentration plasmatique et de résiduel en fonction des aminosides.....	17
Tableau II : Caractéristiques des patients	24
Tableau III : Site de l'infection et des bactéries isolées	25
Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de gentamicine.....	26
Tableau V : Analyse multivariée par régression logistique des facteurs associés avec une Cmax de gentamicine > 30 mg/L.....	26

1) Introduction

Les antibiotiques ont profondément modifié l'exercice de la médecine et constituent donc un bien précieux pour l'humanité.

Parallèlement, l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques et leur diffusion dans la population sont un des phénomènes majeurs de ces dernières décennies et constituent un fort enjeu de Santé Publique.

Dans le cadre de ses missions d'expertises, d'inspection, de contrôle, de surveillance et d'informations ciblées sur les produits de santé, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) contribue au bon usage des antibiotiques à plusieurs titres [1] :

- évaluation en amont et lors de la délivrance d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM),
- suivi post-AMM par la surveillance des effets indésirables des antibiotiques par le biais de la pharmacovigilance,
- élaboration ou contribution à l'élaboration de recommandations sur le bon usage et/ou sur la sécurité d'emploi des médicaments,
- contrôle du contenu des messages publicitaires élaborés par les laboratoires au sujet des antibiotiques,
- suivi des ventes des antibiotiques.

Les recommandations que l'ANSM établit dans le domaine de l'antibiothérapie définissent une stratégie médicale optimale en France en fonction de l'état des connaissances. Elles tiennent compte des données de l'épidémiologie microbienne en France et des exigences requises pour une évaluation actualisée des médicaments.

Il est possible que ces recommandations nationales ne soient pas strictement en adéquation avec les AMM des antibiotiques.

Il arrive que des décisions européennes relatives à l'information mentionnée dans les AMM de certains antibiotiques, résultant d'un consensus communautaire, peuvent ne pas prendre en compte entièrement certaines spécificités nationales (épidémiologie, pratique médicale).

A ce titre, je me suis intéressé à l'usage des aminosides et plus particulièrement à celui de la gentamicine.

Cette dernière est utilisée en cas d'infection grave ou nosocomiale, associée à une bêta-lactamine afin d'élargir le spectre de l'antibiothérapie et d'augmenter la bactéricidie [2].

La bactéricidie des aminosides est « concentration-dépendante » et son effet thérapeutique est maximal si le ratio pic de concentration plasmatique (dite C_{max}) sur concentration minimale inhibitrice (dite CMI), est supérieur ou égal à 8 à 10. [3]

L'ANSM recommande d'utiliser des posologies élevées d'aminosides en cas d'infection grave ou nosocomiale, soit 6 à 8 mg/kg pour la gentamicine.

L'objectif défini par l'ANSM est d'obtenir une C_{max} de gentamicine supérieure à 30 mg/L qui correspond à 8 fois la concentration critique supérieure (CCS), laquelle est de 4 mg/L pour la gentamicine.

La CCS correspond à la CMI maximale pour laquelle la souche est encore rendue non résistante par le laboratoire. Si la souche a une CMI supérieure à la CCS, elle est classée résistante.

Cependant, des études ayant évalué la dose maximale recommandée par l'ANSM de 8 mg/kg de gentamicine, ont retrouvé que les C_{max} obtenues étaient de 17,5 mg/L [4] et de 20,4 mg/L [5], donc très éloignées des 30 mg/L recommandés. De plus, un seul des cinquante patients des deux études [4 ; 5] avait atteint obtenir l'objectif de concentration défini par l'ANSM, soit 30 mg/L.

Le but de notre étude est d'évaluer la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir une C_{max} de gentamicine > 30 mg/L correspondant à environ 8 fois la CCS de *Pseudomonas aeruginosa* et des entérobactéries de sensibilité intermédiaire définie par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) [6].

2) Rappel

Historique des aminosides

Le premier aminoside a été découvert en 1944 par Waksman et Schatz. Il s'agit de la Streptomycine, premier antibiotique actif sur la tuberculose, produit par une souche d'actinobactéries *Streptomyces griseus*. Cette découverte valut à Waksman le prix Nobel de Médecine en 1952.

La gentamicine arriva bien plus tard sur le marché, en 1963, produite par le *Micromonospora purpurea*.

Les derniers aminosides découverts sont l'amikacine et la tobramycine, dans les années 1970, par des chercheurs japonais. [7]

Mécanismes d'action

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides d'action rapide qui inhibent la synthèse protéique des bactéries.

La première étape du mode d'action consiste en la pénétration intracellulaire via la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Ce passage intracellulaire est un transport actif dépendant d'un gradient électrochimique nécessitant de l'oxygène (Figure 1)

La seconde étape du mode d'action est l'inhibition de la synthèse protéique par laquelle la gentamycine se fixe principalement sur la sous-unité 30s du ribosome. Cette fixation est à l'origine de nombreuses erreurs dans les protéines synthétisées dont l'accumulation entraîne une désorganisation et une altération de la membrane cytoplasmique qui provoquent la mort de la bactérie hôte.

La fixation irréversible sur le ribosome est responsable de l'effet post-antibiotique prolongé qui se définit comme étant la poursuite de l'action de l'antibiotique malgré la faible quantité restante dans l'organisme. [8]

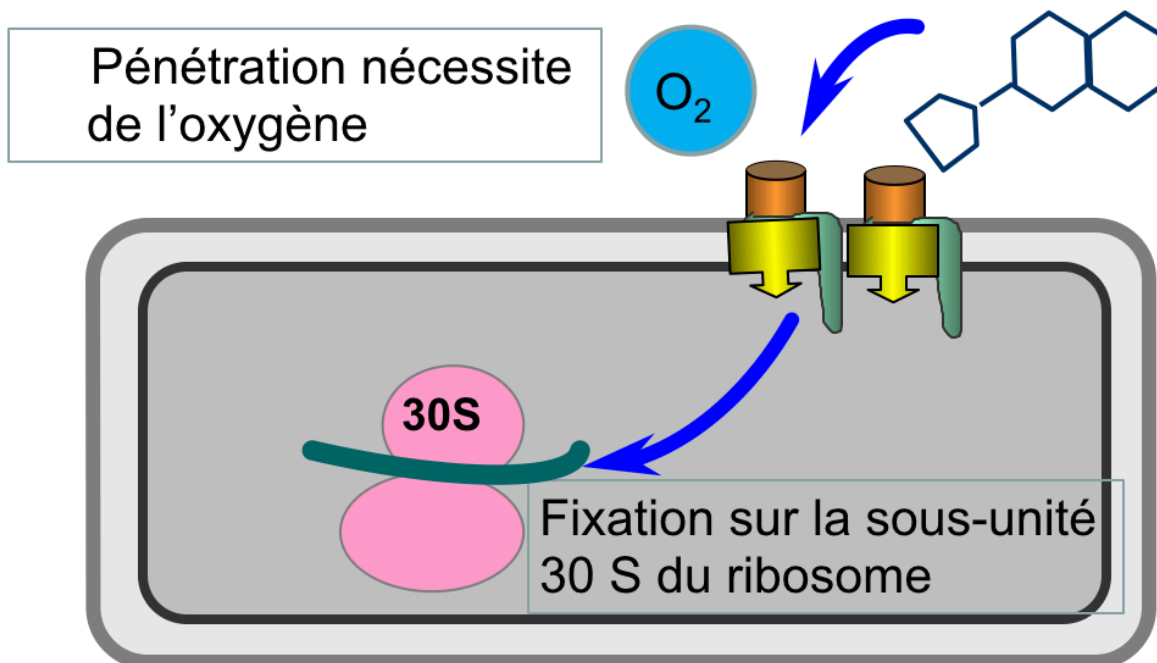


Figure 1 : Mécanisme d'action des aminosides

Mécanismes de résistance

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la résistance aux aminosides qui sont de trois types. [9]

Le premier type est l'altération de la cible à savoir le ribosome, par mutation chromosomique du site ribosomal. Cette résistance est assez rare et appartient au spectre de la résistance acquise. Dans ce cadre-ci, il n'existe pas de résistance croisée.

Le second type résulte d'un défaut de perméabilité de la paroi bactérienne. La pénétration cellulaire nécessite de l'oxygène, ce qui explique la résistance naturelle des bactéries dites anaérobies aux aminosides qui fonctionnent sans oxygène. En revanche, elle peut être acquise lorsqu'il y a modification des porines avec altération du transport actif. Cette dernière est assez fréquente chez *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que *Staphylocoque spp.* Dans ce cadre, il existe une résistance croisée à tous les aminosides.

Le dernier mécanisme de résistance se fonde sur la modification enzymatique de l'antibiotique par inhibition. C'est de loin le mécanisme le plus fréquent. Il s'agit d'une résistance de haut niveau acquise, responsable d'épidémie hospitalière.

Le Centre Européen de Prévention et Contrôle des Maladies (*European Center for Disease Prevention and Control, ECDC*) a réalisé une cartographie des résistances aux aminosides, dont la gentamicine, en 2012 [10] :

- Concernant les entérobactéries, la proportion de souches résistantes est restée relativement stable et modérée en France. Ainsi en France en 2012, 8,2% des souches d'entérobactéries étaient résistantes aux aminosides versus 6,5% en 2008. Cette résistance est variable selon les pays en Europe et c'est en Bulgarie que la proportion la plus importante de résistance aux aminosides est retrouvée avec plus de 50% de souches d'*Escherichia coli* résistantes en 2012. [11]
- Concernant les bacilles à Gram négatif non fermentant tel *Pseudomonas aeruginosa*, la résistance aux aminosides est fréquente dans tous les pays : 20% de souches résistantes en France en 2012 et jusqu'à 50% en Europe de l'Est.
- La proportion de résistances élevées à la gentamicine d'*Enterococcus faecalis* concerne l'Europe entière (de 25 à plus de 50%) en 2012, hormis la France qui ne présente que 16,7%. Elle était de 17,8% en 2008, puis de 20% en 2011.

- La proportion de résistances élevées à la gentamicine d'*Enterococcus faecium* concernait l'Europe entière (de 25 à plus de 50%) en 2012, avec une augmentation de cette proportion pour la France (41,5% en 2012 versus 29,9% en 2008).

En terme de sensibilité, il existe quelques particularités en fonction des classes des aminosides. La gentamicine est l'aminoside le plus actif sur les cocci à Gram positif comme cela est illustré dans l'étude de Schmitz *et al* réalisée dans 20 hôpitaux européens où 93% des 1 179 souches de staphylocoques méthi-sensibles y étaient sensibles. [11]

Dans l'étude de Dubois *et al* réalisée en France, les entérobactéries (> 3 000 souches) présentaient une sensibilité dans 80 à 90% des cas à la gentamicine, et dans plus de 95% des cas à l'amikacine [12].

Les bacilles à Gram négatif non fermentant tels *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* sont plus souvent sensibles à la tobramycine et l'amikacine qu'à la gentamicine. [12]

Les mycobactéries sont sensibles à la streptomycine et l'amikacine.

Il se produit une activité synergique lors de l'association d'un antibiotique de la famille des bêtalactamines, aux aminosides. La bêtalactamine altère la paroi bactérienne, ce qui permet une meilleure pénétration de l'aminoside dans la bactérie. Cette activité synergique et bactéricide par l'association bêtalactamine-aminoside est constatée même chez les bactéries qui présentent un profil de bas niveau de résistance à la gentamicine (CMI < 128 mg/L) [6].

En pratique clinique, la majorité des souches de streptocoques et d'entérocoques ont un bas niveau de résistance à la gentamicine qui se situe au niveau de la paroi bactérienne. La bêtalactamine détruit la paroi bactérienne et ainsi permet à la gentamicine de pénétrer dans la bactérie et d'y avoir son action bactéricide en se liant au ribosome. En revanche, si la souche a un haut niveau de résistance envers la gentamicine (> 128 mg/L), c'est que le mécanisme de résistance se situe au niveau du ribosome et donc l'aminoside n'aura pas d'action.

Il existe pour chaque souche une CCS pour la gentamicine qui correspond à la CMI maximale définie par l'EUCAST [6], pour laquelle la souche est classée non résistante :

- Staphylocoques : $CCS \leq 1$ mg/L,
- Entérobactéries sensibles : $CCS \leq 2$ mg/L,
- Entérobactéries de sensibilité diminuée : $CCS \leq 4$ mg/L,

- Bacilles à Gram négatif non fermentants tels *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* : CCS \leq 4 mg/L.

En pratique clinique, la connaissance de la CCS des différentes souches est importante. Car si la CMI gentamicine de la souche ciblée n'est pas disponible, ce qui est le cas dans la majorité des traitements probabilistes, la Cmax devra être égale à 8 fois la CCS de la souche ciblée, soit 8 mg/L pour un staphylocoque, 16 mg/L pour une entérobactérie sensible et 32 mg/L pour une entérobactérie de sensibilité diminuée ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Pharmacocinétique

L'absorption digestive des aminosides est nulle (< 1%). L'administration doit donc se faire exclusivement par voie intra-veineuse ou musculaire. La voie sous-cutanée expose à un risque de nécrose cutanée.

La distribution est essentiellement extracellulaire avec une forte concentration dans le rein et l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille interne.

On note une bonne diffusion dans le cortex rénal, la synoviale, le sang fœtal et le liquide amniotique. La diffusion est mauvaise dans le liquide céphalorachidien, les sécrétions bronchiques et la bile.

L'élimination se fait essentiellement par les reins sous forme inchangée (active).

Les paramètres qui modifient la pharmacocinétique sont :

- l'insuffisance rénale responsable d'une augmentation du pic et d'un allongement de la demi-vie. Le faible poids moléculaire permet en cas d'accumulation rénale une élimination par hémodialyse.
- le nouveau-né avec un volume de distribution plus important et une élimination plus lente. Toutefois, il existe une grande variabilité en fonction de l'âge gestationnel et l'âge post-natal.
- le sujet âgé en rapport avec sa fonction rénale altérée.
- les situations dans lesquelles le volume de distribution est augmenté comme chez les patients grands brûlés, les mucoviscidosiques ou les traumatisés graves. [13]

Pharmacodynamique

Les aminosides sont des bactéricides rapides dites « concentration-dépendante ».

Leur activité est diminuée naturellement en anaérobiose, par un pH acide et par la présence de polynucléaires et de débris cellulaires (pus).

Il n'existe pas d'effet inoculum, à savoir l'absence d'élévation franche de la CMI quand la densité bactérienne augmente.

Il existe un effet post-antibiotique prolongé défini par la suppression de la croissance bactérienne prolongée alors que l'antibiotique n'est plus détectable. Ceci est lié aux dommages intracellulaires sur le ribosome. Cet effet peut durer de 2 à 6 heures sur les entérobactéries. [8]

L'effet thérapeutique est maximal si le rapport $C_{max}/CMI \geq 8$ à 10 (Figure 2). Dans le cas inverse, il existe un risque de sélection de mutants résistants [14].

Enfin, il existe un phénomène de résistance adaptative après la première dose avec diminution de la vitesse de la bactéricidie, de l'effet post-antibiotique prolongé et avec une diminution de la perméabilité de la bactérie aux aminosides (Figure 3). [8]

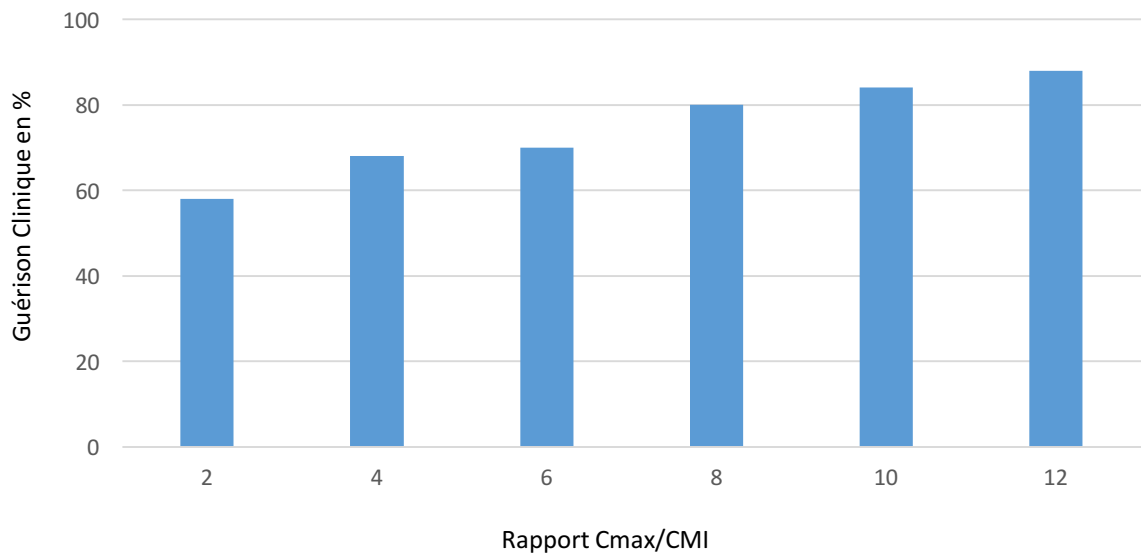


Figure 2 : Guérison clinique en fonction du rapport pic de concentration plasmatique (Cmax) /concentration minimale inhibitrice (CMI) [14]

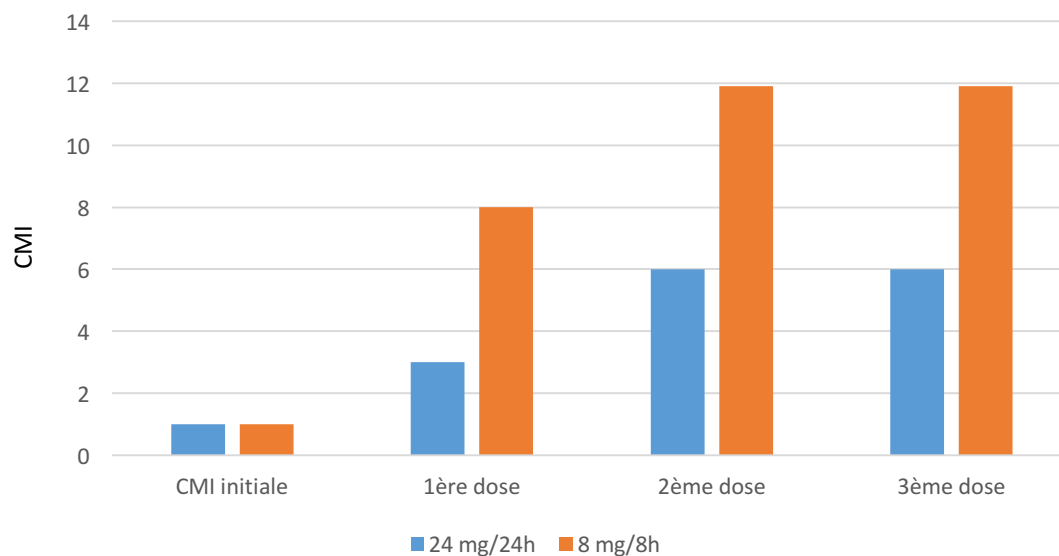


Figure 3 : Evolution de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en fonction du nombre de dose par 24h (Tobramycine sur des souches de *Pseudomonas aeruginosa*) [8]

Spectre d'activité

Le spectre d'action des aminosides est large. Il concerne :

- les bactéries à Gram négatif aérobies,
- les staphylocoques méthi-sensibles et méthi-résistants,

- quelques bacilles à Gram positif (*Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*)
- les mycobactéries (Streptomycine sur *Mycobacterium tuberculosis*, amikacine sur *Mycobacterium avium*).

Certaines espèces bactériennes sont naturellement résistantes par imperméabilité :

- les streptocoques et les entérocoques,
- les bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides*, *Clostridium spp*),
- les bactéries intracellulaires (*Chlamydia spp*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma spp*),
- d'autres bactéries : *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*.

Aminosides en combinaison

L'association des aminosides à d'autres antibiotiques présente plusieurs intérêts [15].

Elle permet d'élargir le spectre, ce qui est très utile en cas d'incertitude diagnostic ou en l'absence d'une documentation microbiologique.

L'autre intérêt est l'action synergique permettant d'augmenter l'efficacité du traitement sur les bactéries à bas niveau de résistance.

Enfin, la bi-antibiothérapie prévient l'émergence des mutants résistants.

Au total, les indications d'une association des aminosides à un autre antibiotique sont :

- le choc septique non documenté,
- les infections à risque (nosocomiales tardives, corps étranger, immunodéprimés en sepsis sévère, nouveau-né, mucoviscidose),
- l'infection suspectée à :
 - *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*,
 - Entérobactéries productrices d'une céphalosporinase,
- les infections bactériémiques à entérocoques ou à *Streptocoques viridans* et du groupe B,
- les endocardites infectieuses à cocci à Gram positif et à *Bartonella spp*,
- les infections à *Listeria monocytogenes*.

Modalités de prescription

De nombreuses méta-analyses sont en faveur d'une dose unique journalière. [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]

Parmi les avantages de la dose unique journalière, retenons :

- l'existence d'un gradient tissulaire favorisant les passages tissulaires,
- une toxicité comparable voire inférieure qu'avec les doses répétées journalières [25],
- une efficacité clinique identique (Figure 4) [26],
- une diminution du risque d'émergence de résistance.

De plus, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques orientent vers une dose unique journalière en raison :

- d'une vitesse de bactéricide concentration-dépendante,
- d'un effet post-antibiotique prolongé majeur,
- des phénomènes de résistance adaptative.

L'exception à la règle concerne les endocardites infectieuses à streptocoques ou à entérocoques au cours desquelles il est recommandé de réaliser 2 à 3 injections par 24 heures. Cependant, le niveau de preuve pour ces 2 ou 3 injections quotidiennes, est bas (étude *in vivo* sur un modèle d'endocardite chez le lapin) [27].

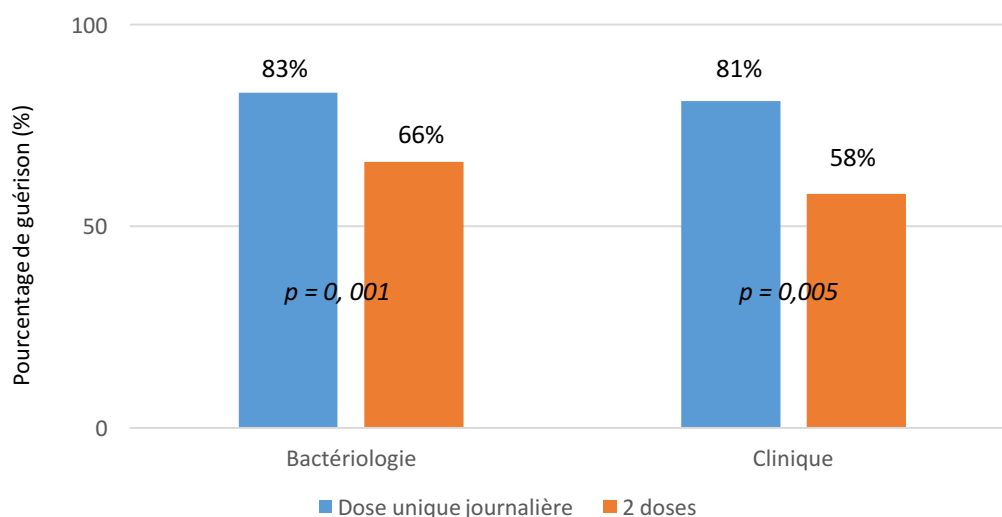


Figure 4 : Pourcentage de guérison (clinique et bactériologique) en fonction du nombre de dose journalière d'aminosides [8]

Durée de traitement

La durée du traitement tient compte de la pharmacodynamie, de la toxicité rénale et de la toxicité auditive [28] (effet post-antibiotique prolongé et résistance adaptative dès la première dose).

En général, la durée dépasse rarement les 5 jours, ce qui représente un bon compromis entre l'efficacité et la toxicité.

Néanmoins, la durée d'utilisation peut être prolongée au cours des endocardites ou des infections ostéo-articulaires sur matériel étranger.

Posologie

Les posologies recommandées par l'ANSM sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du pathogène identifié ou suspecté. (Tableau 1)

Les infections sévères, le risque d'augmentation du volume de distribution et/ou les bactéries à CMI élevées nécessitent des posologies élevées.

Les sujets âgés, les facteurs de risque de toxicité rénale, les infections peu sévères et/ou les bactéries à CMI basse nécessitent des posologies les plus basses.

La posologie de la première injection chez l'insuffisant rénal est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, à la seule condition d'espacer les administrations. [29]

Chez les obèses, on utilise le poids corrigé selon la formule de Lorentz [30] :

Poids corrigé = poids idéal + 0,43 x surcharge pondérale

(Avec surcharge pondérale = poids total - poids idéal)

Tableau 1 : Posologies, objectifs de pic de concentration plasmatique et de résiduel en fonction des aminosides

Aminosides	Dose de charge (mg/kg)	Objectif de Pic (mg/L)	Objectif de résiduel (mg/L)
Gentamicine	3 à 8	30 à 40	< 0,5
Nétilmicine	4 à 8	30 à 40	< 0,5
Amikacine	15 à 30	60 à 80	< 2,5

Voies d'administration

Les aminosides s'administrent uniquement par voie parentérale. La voie veineuse lente est préférable en 30 minutes. L'injection par la voie veineuse directe en bolus est contre-indiquée.

La voie intra-musculaire est possible mais elle doit éviter, car elle diminue la vitesse de

résorption. La voie sous-cutanée est proscrite en raison du risque de nécrose cutanée. Compte tenu du risque de précipitation, les aminosides ne doivent pas être mélangés avec d'autres antibiotiques, tels que les bêtalactamines.

Monitoring des concentrations sériques et surveillance

Il existe deux moments de dosage des aminosides :

- le taux au pic (C_{max}) qui évalue l'efficacité. Ce dosage se réalise 30 minutes après la fin de la perfusion et permet d'adapter la dose unitaire. L'objectif est d'obtenir une C_{max} supérieure à 8 fois la CMI du germe ciblé. Si la CMI est inconnue la C_{max} doit être supérieure à 8 fois la CCS du ou des germes suspectés.
- le taux résiduel (C_{min}) qui est prédictif de la toxicité. Il se réalise 24 heures après l'injection (ou juste avant l'injection suivante) afin de permettre d'adapter l'intervalle entre deux injections. L'administration suivante d'aminosides ne devra être réalisée que lorsque le taux plasmatique sera en dessous du résiduel cible (qui est de 0,5 mg/L pour la gentamicine).

Indications d'effectuer des dosages des concentrations plasmatiques des aminosides :

- Les C_{max} doivent être dosées après la première injection en cas d'infections graves (sepsis sévère, neutropénie fébrile) ou s'il y a un risque de modification des paramètres pharmacocinétiques (brûlés, obèses...). Si la C_{max} de la première injection est trop basse, il convient d'augmenter la posologie de l'injection suivante.
- Les taux résiduels doivent être mesurés si la durée de traitement est supérieure à 5 jours et en cas d'insuffisance rénale. Si une ou plusieurs autres injections sont indiquées, elle(s) ne devrai(en)t être réalisée(s) que lorsque la concentration plasmatique est en dessous de 0,5 mg pour la gentamicine.

Contre-indications

Les contre-indications absolues sont :

- Allergie aux antibiotiques de la famille des aminosides,
- Myasthénie.

Les contre-indications relatives sont :

- Utilisation concomitante de polymyxines par voie parentérale ou toxine botulique,
- Femme enceinte : utilisation uniquement si nécessaire (gentamicine) avec nécessité d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né,
- Allaitement sauf pour la gentamicine ou la tobramycine qui restent autorisées dans ce cas.

Il faut éviter d'associer les aminosides avec des produits néphrotoxiques (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, AINS, vancomycine, amphotéricine B, colimycine, ciclosporine, les produits de contraste iodés) et/ou ototoxiques (vancomycine, furosémide, cisplatine).

Effets indésirables

Les deux effets indésirables majeurs sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité qui sont à l'origine d'un index thérapeutique étroit.

Cette toxicité est corrélée à la durée du traitement et devient importante lorsqu'elle dépasse 5 à 7 jours. [28]

La néphrotoxicité est liée à la durée du traitement et au taux résiduel et est indépendante de la Cmax [31]. L'évolution des insuffisances rénales aiguës induites par les aminosides est généralement favorable.

L'ototoxicité concerne l'appareil cochléo-vestibulaire. Elle n'est pas corrélée au taux du pic. Par contre, l'atteinte cochléaire est irréversible et non appareillable. [31]

3) Matériel et méthode

3.1) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective et observationnelle réalisée au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de la Réunion (site hôpital Félix Guyon), pour des patients hospitalisés en services de réanimation, pneumologie, médecine interne, médecine polyvalente, chirurgie digestive.

3.2) Critères d'inclusion

Ont été évalués tous les patients hospitalisés au CHU Félix Guyon et recevant de la gentamicine

- avec un dosage de la Cmax
- pour un sepsis sévère avec documentation bactériologique.

La sélection s'est faite grâce au fichier du laboratoire de biochimie du service de biochimie du CHU Félix Guyon.

Un sepsis sévère était défini par :

- la présence d'un sepsis qui est une réponse inflammatoire attribuable à une infection avec au moins deux des critères suivants :
 - température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
 - fréquence cardiaque $> 90/\text{minute}$
 - fréquence respiratoire $> 20/\text{minute}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
 - leucocytes $> 12 \text{ G/L}$ ou $< 4 \text{ G/L}$ ou $> 10\%$ de neutrophiles non segmentés
- le caractère sévère a été caractérisé par un sepsis accompagné :
 - d'une dysfonction d'organe :
 - ▶ système respiratoire ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$)
 - ▶ système rénal (créatinine sérique $> 176 \mu\text{mol/L}$)
 - ▶ système hépatique (bilirubine sérique $> 78 \mu\text{mol/L}$)
 - ▶ système hématologique (thrombocytes $< 150\,000/\text{mm}^3$)
 - ▶ système nerveux central (score de Glasgow < 13)

- de signes d'hypoperfusion :
 - acidose lactique (lactatémie > 4 mmol/L)
 - oligurie (débit urinaire < 0,5 ml/kg/h)
- hypotension artérielle avec pression artérielle systolique < 90 mmHg avant remplissage vasculaire.

3.3) Critères d'exclusion

N'ont pas été inclus :

- les femmes enceintes,
- les patients de moins de 18 ans,
- les patients ayant reçu un aminoside au cours des 7 jours précédents,
- les sepsis non sévère,
- les sepsis sans documentation bactériologique.

3.4) Critère d'évaluation

Le critère d'évaluation principal a été la dose de gentamicine en mg/kg qui permettrait d'obtenir une Cmax de gentamicine ≥ 30 mg/L.

Chez les patients ayant un indice de masse corporelle < 30 kg/m², le poids des patients a été calculé selon la formule de Lorentz afin de connaître la dose de gentamicine en mg/kg de poids idéal, qui a été administrée [32] :

- chez les femmes : $\text{taille (cm)} - 100 - [\text{taille (cm)} - 150] / 2$,
- chez les hommes : $\text{taille (cm)} - 100 - [\text{taille (cm)} - 150] / 4$.

Chez les patients ayant un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m², il a été pris en compte le poids corrigé : Poids corrigé = poids idéal + 0,43 x (poids total - poids idéal) [30].

La méthode de dosage de la gentamicine utilisée a été l'immunodosage par polarisation de fluorescence.

3.5) Taille de l'étude et durée

Au cours de la période de l'étude, 192 patients au sein du CHU ayant eu un dosage de la Cmax de gentamicine sont évalués. L'étude s'est déroulée sur une période de 1 an du 1^{er} novembre 2014 au 1^{er} octobre 2015.

3.6) Analyse statistique des données

Les résultats sont exprimés en médiane [25^{ème} - 75^{ème} percentiles] pour les variables continues, et en nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives. Les variables continues sont comparées par le test de Mann-Whitney et les variables qualitatives par le test du Chi-2 ou le test de Fisher. Les facteurs associés avec une Cmax de gentamicine ≥ 30 mg/L en analyse univariée avec un $P < 0,1$ ont été analysés avec une analyse multivariée par régression logistique. Le seuil de significativité a été fixé à $P < 0,05$.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 15.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA).

3.7) Ethique

Il ne peut y avoir d'information donnée au patient ou à la famille étant donné le caractère rétrospectif de l'étude.

L'étude a bénéficié d'un avis favorable de la Commission Locale d'Ethique (sous-commission de recherche du CHU Félix Guyon) (R15015) (annexe 1).

4) Résultats

Pendant la période, 192 patients ont reçu une antibiothérapie incluant de la gentamicine avec un dosage de la C_{max}. Parmi eux, 20 n'avaient pas de sepsis ; 60 n'avaient pas de documentation bactériologique ; 20 n'avaient pas de sepsis sévère ; 15 dossiers étaient incomplets avec trop de données manquantes et 20 avaient reçu un aminoside au cours des 7 jours précédents.

Les 57 patients restant ont constitué la cohorte.

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 2.

L'origine principale de l'infection était respiratoire dans 17 cas (29,8%) et urinaire dans 12 cas (21,1%) (Tableau 3).

Chez ces 57 patients, 72 bactéries ont été identifiées. Les germes les plus fréquemment isolés étaient des entérobactéries (38,9%) et des staphylocoques (25%) (Tableau 3). L'infection était bactériémique dans 27 cas (47,4).

La dose médiane de gentamicine administrée était de 6,9 [5,8-9,9] mg/kg. La C_{max} médiane de gentamicine était de 20,2 [16-30,2] mg/L (Tableau 4).

Quinze patients avaient une C_{max} > 30 mg/L (25,3%) ; 2 sur 17 (11,8%) dans le groupe avec une dose comprise entre 6 et 8 mg/kg, 7 sur 34 (20,6%) dans le groupe avec une dose comprise entre 8 et 11 mg/kg et 6 sur 6 (100%) dans le groupe avec une dose comprise entre 11 et 14 mg/kg.

Les facteurs associés en analyse univariée avec un P < 0,1 pour une C_{max} ≥ 30 mg/L étaient un indice de masse corporelle élevé, le diabète, l'immunodépression et une dose de gentamicine plus élevée (Tableaux 2 et 5).

Après analyse multivariée par régression logistique, les facteurs associés de manière indépendante à une C_{max} > 30 mg/L étaient un indice de masse corporelle plus élevé (augmentation par kg) (OR : 1,173 , IC à 95% : 1,015 - 1,356, P = 0,03) et une dose plus élevée de gentamicine (augmentation par mg/kg) (OR : 2.343 , IC à 95% : 1,346 - 4,08, P = 0,003) (Tableau 5).

La meilleure valeur de dose de gentamicine en mg/kg pour prédire une C_{max} > 30 mg/L était > 11 mg/kg avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 53,3%.

Les taux résiduels de gentamicine ont été mesurés chez 32 patients. La médiane des taux résiduels de gentamicine était de 1,7 [0,9-3,3] mg/L. Elle était trop élevée (> 0,5 mg/L) chez 28 patients (87,5%).

Tableau II : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Cmax < 30 mg/L (n=42)	Cmax ≥ 30 mg/L (n=15)	P
Age (années)	60 [50-69,5]	61 [50-70]	0,98
Sexe masculin	24 (57,1)	9 (60)	0,85
Poids idéal (kg)	62,8 [55,5-67,3]	57,5 [56-70]	0,16
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	25 [22,5-27,4]	29,1 [24,4-36,1]	0,028
Antécédent d'insuffisance cardiaque	8 (19)	5 (33,3)	0,26
Cirrhose	2 (4,8)	0	0,99
Diabète	28 (66,7)	6 (40)	0,07
Bronchopneumopathie chronique obstructive	7 (16,7)	3 (20)	0,77
Insuffisance rénale chronique dialysée	1 (2,4)	2 (13,3)	0,16
Cancer (< 3 mois)	5 (11,9)	3 (20)	0,44
Immunodépression*	4 (9,5)	5 (33,3)	0,03
Chirurgie urgente	8 (19)	5 (33,3)	0,26
Débit de filtration glomérulaire (mL/min)	50,1 [35,8-69,9]	55,5 [37,9-92,1]	0,42
Plaquettes (G/L)	166 [83-223]	187 [132-270]	0,29
Hématocrite (%)	28,9 [26,3-33,7]	28,3 [25,2-32,8]	0,58
Leucocytes (G/L)	15 [9,3-22,6]	14,3 [10,7-25,4]	0,45
Bilirubine (mg/dL)	11 [6-34]	10 [8-15]	0,86
Taux de prothrombine (%)	66 [50-76]	66 [42-77]	0,98
Protidémie (g/L)	53,5 [44-58]	56 [43-62,8]	0,56

Les résultats sont exprimés en médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles] ou nombre (%)

Cmax : pic de concentration plasmatique

Tableau III : Site de l'infection et des bactéries isolées

	N
Site de l'infection	57
Pulmonaire	17
Cathéter	6
Cutanée et/ou sous-cutanée	7
Urinaire	12
Endocardite	6
Intra-abdominale	9
Bactériémie	27
Bactéries	72
Cocci à Gram positif	34
<i>Staphylococcus aureus</i>	11
Autres staphylocoques	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	7
<i>Streptococcus spp</i>	9
Bacilles à Gram négatif	38
Entérobactéries	28
<i>Escherichia coli</i>	13
<i>Enterobacter spp</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	4
<i>Klebsiella spp</i>	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10

Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de gentamicine

Variable	n = 57
Dose (mg)	600 [510-610]
Dose (mg/kg)	6,9 [5,8-9,9]
Pic de concentration plasmatique (mg/L)	20,2 [16-30,2]
Patients avec un pic > 30 mg/L	15 (26,3)
Patients avec un pic > 16 mg/L	43 (75,4)
Patients avec un pic > 8 mg/L	56 (98,2)
Taux résiduel (mg/L)*	1,7 [0,9-3,3]

Résultats exprimés en médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles] ou nombre (%)

* mesuré chez 32 patients

Tableau V : Analyse multivariée par régression logistique des facteurs associés avec une Cmax de gentamicine > 30 mg/L

Données	Odds Ratio (IC à 95%)	P
Dose de gentamicine (augmentation par mg/kg)	2,343 (1,346-4,08)	0,003
Indice de masse corporelle (augmentation par kg/m ²)	1,173 (1,015-1,356)	0,03
Diabète	-	0,83
Immunodépression	-	0,15

Hosmer-Lameshow (P = 0,494)

IC : Intervalle de confiance, Cmax : pic de concentration plasmatique

Pronostic

Une Cmax de gentamicine > 30 mg/L n'était pas associée avec une diminution significative de la mortalité à l'hôpital : 9 patients (60%) sont décédés dans le groupe Cmax > 30 mg/L versus 14 patients (33,3%) dans le groupe Cmax < 30 mg/L, P = 0,07).

5) Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à évaluer la dose de charge optimale de gentamicine afin d'obtenir une $C_{max} \geq 30$ mg/L chez des patients hospitalisés pour un sepsis sévère.

Des études antérieures ont montré que les doses « habituelles » de gentamicine utilisées afin d'obtenir une $C_{max} \geq 30$ mg/L étaient trop faibles. Ainsi, dans les études de Goncalves-Pereira *et al* et de Buijk *et al* avec une dose de 7 mg/kg de gentamicine, les C_{max} médianes obtenues étaient de 17,8 mg/L et de 18 mg/L, respectivement [33, 34]. Dans les études ayant évalué les doses maximales recommandées par l'ANSM de 8 mg/kg de gentamicine, quelques patients (< 7%) ont atteint l'objectif de C_{max} de 30 mg/L [4, 5, 35]. Même chez des volontaires sains, une $C_{max} > 30$ mg/L semble être difficile à obtenir avec une dose de 8 mg/kg comme cela est illustré dans l'étude de Demczar *et al* où la C_{max} médiane mesurée immédiatement à la fin de la perfusion (donc plus élevée que si les prélèvements avaient été effectués 30 minutes après la fin de la perfusion) était seulement de 31 mg/L chez 11 volontaires sains [36].

Notre étude suggère qu'une dose de charge > 11 mg/kg est nécessaire pour atteindre une C_{max} de gentamicine ≥ 30 mg/L chez la plupart des patients hospitalisés pour sepsis sévère.

Toutefois, d'un point de vue clinique, il ne serait utile d'obtenir une C_{max} de gentamicine > 30 mg/L que pour traiter de manière probabiliste une infection sévère à bacille à Gram négatif non fermentant comme *Pseudomonas aeruginosa*, où la CCS définie par l'EUCAST est de 4 mg/L.

La sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à la gentamicine est variable selon les études. Ainsi, dans l'étude de Dubois *et al* seulement 44% des 226 souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient sensibles à la gentamicine et parmi les souches sensibles, 71% avaient une CMI à 4 mg/L rendant l'objectif de C_{max} quasiment impossible à atteindre avec une dose de gentamicine de 8 mg/kg [12]. De la même manière dans l'étude de Rea *et al*, évaluant 100 souches de *Pseudomonas aeruginosa*, seules 51% de celles-ci étaient sensibles à la gentamicine [37]. Parmi les souches sensibles à la gentamicine, 23% avaient une CMI à 4 mg/L. Dans la même étude, les auteurs trouvaient que la probabilité d'obtenir le paramètre de pharmacocinétique/pharmacodynamique ($C_{max}/CMI > 10$) n'était que de 0,3% si la CMI de la souche était de 4 mg/L, avec une dose de charge de gentamicine de 8 mg/kg. Les auteurs

trouvaient aussi, après modélisation statistique, qu'avec une dose de gentamicine de 30 mg/kg, seuls 55% des patients pourraient atteindre une Cmax de 40 mg/L [37].

L'autre possibilité pour atteindre une Cmax de gentamicine de 30 mg/L est d'augmenter les doses de gentamicine (> 8 mg/kg) afin de traiter de manière probabiliste une infection grave à bacille à Gram négatif non fermentant comme *Pseudomonas aeruginosa* ou à entérobactérie de sensibilité diminuée à la gentamicine. Cependant, peu de données dans la littérature ont évalué des doses élevées de gentamicine (> 8 mg/kg) sauf chez des patients atteints de mucoviscidose [38]. Par ailleurs, l'impact de telles doses sur les toxicités rénale et auditive a peu été exploré.

Comme cela est illustré dans les études de Schmitz et al et de Dubois et al [11 , 12], les souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient plus fréquemment sensibles à l'amikacine qu'à la gentamicine avec une sensibilité à l'amikacine variant de 85% à 92%, versus une sensibilité à la gentamicine comprise entre 44% et 79%. De plus, la CCS de *Pseudomonas aeruginosa* à l'amikacine (8 mg/L) rend l'objectif de pharmacocinétique/pharmacodynamique (Cmax/CCS > 64 mg/L) atteignable dans plus de 70% des cas avec une dose habituelle de 25 mg/kg d'amikacine [39 , 40], alors que l'objectif de pharmacocinétique/pharmacodynamique semble être inatteignable avec la dose maximale de gentamicine de 8 mg/kg recommandée par l'ANSM si la souche de *Pseudomonas aeruginosa* a une CMI gentamicine de 4 mg/L.

Dans notre étude, la proportion de patients avec une Cmax > 16 mg/L était de 75% et comparable avec les études de Goncalves-Pereira et al, dans lesquelles une dose de 7,4 mg/kg, 66% des patients avaient une Cmax > 16 mg/L [33]. Une Cmax > 16 mg/L est suffisante pour traiter de manière probabiliste une infection liée à une entérobactérie sensible qui a une CCS définie par l'EUCAST de 2 mg/L [6].

En pratique clinique, la CMI des entérobactéries dépend des germes comme cela est illustré dans l'étude de Schmitz et al [11], la CMI de 50 et la CMI de 90 des entérobactéries étaient plus élevées pour *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *Enterobacter spp*, et *Morganella morganii* que pour *Escherichia coli* et *Citrobacter spp*.

Les quelques situations dans lesquelles l'obtention d'une Cmax de gentamicine \geq 30 mg/L pourrait avoir un intérêt, sont les infections nosocomiales poly-microbiennes comme les péritonites, où les bactéries isolées sont souvent le résultat d'une association de coques (*Enterococcus spp*, staphylocoques ...) et de bacilles à Gram négatif dont *Pseudomonas*

aeruginosa [41], et les infections graves lorsque l'origine du sepsis et les germes en cause sont totalement inconnus et variés.

Dans notre série, les doses de gentamicine utilisées étaient plutôt élevées comme cela est suggéré par les recommandations de l'ANSM (> 6 mg/kg) chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique. Cependant, une dose de charge élevée de gentamicine était associée à des concentrations plasmatiques résiduelles élevées dans 88% des cas ($> 0,5$ mg/L) [2], ce qui a conduit à la suspension de la dose suivante chez la majorité des patients lorsque la concentration résiduelle a été mesurée.

De plus, utiliser une dose importante de gentamicine présente un risque potentiel d'exposer les patients à une toxicité liée aux aminosides [42]. Même si la toxicité des aminosides semble être plus étroitement liée à la durée du traitement qu'aux concentrations plasmatiques [28], les patients sont possiblement exposés à de nombreux autres agents néphrotoxiques (vancomycine, furosémide, iode...) [43] ainsi que des circonstances (hypovolémie) qui peuvent avoir un effet potentialisateur ensemble.

Ainsi, les avantages théoriques de s'approcher de la dose la plus basse pour obtenir la C_{max} désirée (30 mg/L) sont tout d'abord de réduire la toxicité potentielle et ainsi de permettre une deuxième injection du médicament dès que possible si nécessaire.

Notre étude a d'importantes limites. Elle est monocentrique incluant un nombre limité de patients et ne peut pas fournir de conclusions définitives pour d'autres hôpitaux. Nous n'avons pas mesuré la CMI à la gentamicine des micro-organismes isolés, laquelle était certainement inférieure à 4 mg/L pour de nombreuses bactéries. La connaissance des CMI locales des micro-organismes isolés pourrait permettre un suivi plus précis et un dosage plus fiable, comme cela est suggéré par l'étude de Roger *et al* où la CMI à la gentamicine de toutes les bactéries analysées était inférieure à 1 mg/L [4] et où donc une $C_{max} > 8$ mg/L aurait été suffisante pour traiter correctement les patients. Néanmoins, dans la pratique clinique, le traitement par l'aminoside est administré de manière empirique et la CMI du germe est inconnue jusqu'à la fin du traitement qui ne dure en général que 2 ou 3 jours maximum.

Nous avons utilisé le poids idéal chez les patients avec un indice de masse corporelle inférieur à 30 kg/m^2 , comme cela a été fait dans des études précédentes [32, 44]. Nous aurions pu utiliser le poids total du jour ou le poids total du corps à l'admission [39, 45]. Cependant, il n'y a pas de consensus sur ce point de vue et le poids à prendre en compte pour le calcul de la dose n'est pas spécifié dans les recommandations françaises, sauf chez les patients obèses chez lesquels il est recommandé d'utiliser le poids corporel réajusté comme nous l'avons fait [2]. L'utilisation de la masse corporelle totale à l'admission ou encore le poids total du corps du jour requiert des patients conscients, ce qui est rare chez les patients en choc septique. La validité vis-à-vis des mesures de poids par les pèse-malades ou les lits électroniques avec pesage reste encore faible [45].

6) Conclusion

Le but de notre étude était d'évaluer la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir une C_{max} de gentamicine > 30 mg/L correspondant à environ 8 fois la CCS de *Pseudomonas aeruginosa* et des entérobactéries de sensibilité intermédiaire définie par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Notre étude suggère que pour atteindre l'objectif de C_{max} de 30 mg/L chez les patients hospitalisés pour un sepsis sévère ou pour un choc septique, il est nécessaire que la dose de charge soit plus élevée que celle recommandée actuellement par les recommandations de l'ANSM (à savoir > 11 mg/kg au lieu de 8 mg/kg).

Néanmoins, la pertinence clinique de l'utilisation de doses élevées de gentamicine pour atteindre une C_{max} ≥ 30 mg/L dans le traitement de souches avec un CMI de 4 mg/L comme *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries avec une sensibilité intermédiaire reste à évaluer. Dans de tels cas, il est probablement préférable de recourir à l'amikacine.

Bibliographie

- [1] L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Dossier « bien utiliser les antibiotiques ». 2016 [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/%28offset%29/0> .
- [2] Recommandations françaises de l'utilisation des aminosides. Bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, netilmicine, amikacine - Mise au point. ANSM 2011. *Med mal infect* 2012 ; 42 : 301-8.
- [3] Zelenitsky SA, Harding GKM, Sun S et al. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 52:668-74.
- [4] Roger C, Nucci B, Louart B et al. Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Oct 1. pii: dkv291.
- [5] Allou N, Allyn J, Levy Y et al. Assessment of the National French recommendations regarding the dosing regimen of 8 mg/kg of gentamicin in patients hospitalized in intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016. In press.
- [6] EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. www.eucast.org/. 2015.
- [7] Kumazawa J et al « The history of antibiotics: the Japanese story », *Journal of infection and chemotherapy*, vol. 8, no 2, 2002, p. 125-133.
- [8] Karlowsky et al. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J antimicrob Chemother* 1994 ; 33:937-42.
- [9] Shannon K et al. Mechanisms of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 1982 Feb ; 9(2):91-102).

[10] European Center for Disease Prevention Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012 [en ligne]. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>

[11] Schmitz et al. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999 ; 18:414-21.

[12] Dubois V et al. Beta-lactam and aminoglycoside resistance rates and mechanisms among *Pseudomonas aeruginosa* in French general practice (community and private healthcare centres). J Antimicrob Chemother 2008 ; 62:316-23.

[13] Dager WE. Aminoglycoside pharmacokinetics: volume of distribution in specific adult patient subgroups. Ann Pharmacother. 1994 Jul-Aug ; 28(7-8):944-51.

[14] Moore et al. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimum inhibitory concentration. J Infect Dis 1987 ; 155:93-9.

[15] Mical Paul *et al.* β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials ; BMJ 2004.

[16] Galloe *et al.* Aminoglycosides: single or multiple daily dosing—a meta-analysis on efficacy and safety. Eur J Clin Pharmacol 1995 ; 48:39-43.

[17] Blaser *et al.* Once-daily dosing of aminoglycosides. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 ; 14:1029-38.

[18] Hatala *et al.* Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis Ann Intern Med 1996 ; 124:717-25.

[19] Barza *et al.* Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 1996 ; 312:338-45.

- [20] Ferriols-Lisart *et al.* Effectiveness and safety of once daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996 ; 53:1141-50.
- [21] Munckhof *et al.* A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either as once daily or as divided doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 37:645-63.
- [22] Bailey *et al.* A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24:786-95.
- [23] Ali *et al.* A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24:796-809.
- [24] Hatala *et al.* Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24:810-5.
- [25] Sander Croes *et al.* Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur. Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012.
- [26] Marick *et al.* A prospective randomized study comparing once- versus twice-daily amikacin dosing in critically ill adult and paediatric patients. *J antimicrob Chemother* 1991 ; 28:753-64.
- [27] Fantin *et al.* Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 ; 34:2387-91.
- [28] Maller *et al.* Once- versus twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic gram-negative infections. Scandinavian Amikacin Once Daily Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993 ; 31:939-48.

[29] O'Shea et al. Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post dialysis dosing appropriate? *Semin Dial.* 2009 ; 22:225-30.

[30] Traynor et al. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39:545-48.

[31] Rybak 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.

[32] Duszynska W et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 2013 ; 17:R165.

[33] Goncalves-Pereira J et al. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16:1258-63.

[34] Buijk SE et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002 ; 28:936-42.

[35] Roger C et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2015.

[36] Demczar DJ et al. Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41:1115-9.

[37] Rea RS et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008 ; 30:674-81.

[38] Phillips JA et al. Aminoglycosides in cystic fibrosis: a descriptive study of current practice in Australia. *Intern Med J* 2001 ; 31:23-6.

[39] De Montmollin E et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 2014 ; 40:998-1005.

[40] Taccone FS et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010 ; 14:R53.

[41] Montravers P, Dufour G, Guglielminotti J, Desmard M, Muller C, Houissa H, Allou N, Marmuse JP, Augustin P. Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis. *Crit Care*. 2015 ; :2;19:70.

[42] Bertino JS *et al.* Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993 ; 167:173-9.

[43] Oliveira JF *et al.* Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53:2887-91.

[44] Blackburn LM *et al.* First-dose pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill haematological malignancy patients. *Int J Antimicrob Agents* 2015 ; 45:46-53.

[45] Schneider AG *et al.* Electronic bed weighing vs daily fluid balance changes after cardiac surgery. *J Crit Care* 2013 ; 28:1113 e1-5.

Annexe

Annexe 1 : Avis favorable de la Commission Locale d'Éthique (sous-commission de Recherche) du Site Félix Guyon (référence R15015)



Commission Locale d'Éthique Sous-commission Recherche Site CH Félix Guyon

St Denis, le 16/12/2015

Dr N. ALLOU

Réf :R15015

Objet : demande d'avis consultatif

En date du 16 décembre 2015, la sous-commission Recherche de la Commission Locale d'Éthique du CHU Félix Guyon a examiné la demande d'avis faite en date du 18 novembre 2015 à propos du projet de recherche intitulé :

« Etude rétrospective : Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/L défini par les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé »

Cette étude est une étude monocentrique rétrospective observationnelle dont l'objectif est de déterminer quelle dose de gentamicine en mg/kg de poids idéale aurait permis d'obtenir un Cmax de gentamicine ≥ 30 mg/L chez les patients hospitalisés en réanimation avec un traitement par gentamicine entre le 01/11/2014 et le 01/10/2015.

Le Comité donne un **avis favorable** du point de vu éthique à cette recherche telle qu'elle est décrite dans le protocole version V1.0 du 18/11/2015 soumis le 18 novembre 2015.

Nous attirons cependant votre attention sur le fait que cet avis éthique ne vous dédouane pas des obligations réglementaires applicables à la recherche dans le domaine de la santé.

Pour le Comité
Dr E. CHIRPAZ

Centre Hospitalier, Universitaire de la Réunion
Dr Emmanuel CHIRPAZ
Praticien Hospitalier - N° RPPS 10002328853
D.I.M.
Hôpital Félix Guyon - 97408 St-Denis Cédex

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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 et 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 les 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

RÉSUMÉ

Titre : Quelle est la dose de gentamicine qui permettrait d'obtenir l'objectif de pic de concentration de 30 mg/L défini par les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ?

Introduction : Des études précédentes ont montré qu'avec la dose maximale de 8 mg/kg de gentamicine recommandée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) l'objectif de pic de concentration plasmatique (C_{max}) de 30 mg/L était rarement atteint. Le but de cet étude était d'évaluer quelle serait la dose de gentamicine pour obtenir un C_{max} de gentamicine > 30 mg/L.

Patients et méthodes : Etude monocentrique, rétrospective et observationnelle réalisée au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de la Réunion (site Félix Guyon) sur une période d'un an. Ont été inclus tous les patients traités par gentamicine pour un sepsis sévère.

Résultats : Pendant la période 15 des 57 patients (26,3%) traités par de la gentamicine ont obtenu un C_{max} > 30 mg/L. La dose médiane de gentamicine était de 6,9 [5,8-9,9] mg/kg. Les facteurs indépendants après analyse multivariée avec un C_{max} > 30 mg/L étaient un indice de masse corporelle élevé (augmentation par kg/m²) (OR: 1,173, IC à 95%: 1,015-1,356, *P* = 0,03) et une dose élevée de gentamicine (augmentation par mg/kg) (OR: 2,343, IC à 95%: 1.346-4,08, *P* = 0,003). La meilleure valeur de gentamicine pour prédire un C_{max} de gentamicine > 30 mg/L était 11 mg/kg avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 53%.

Conclusions : Ces résultats suggèrent que pour obtenir un C_{max} de gentamicine > 30 mg/L chez un maximum de patient il est nécessaire d'utiliser une dose d'au moins 11 mg/kg (et non 6 à 8 mg/kg comme recommandé par l'ANSM).

Title: What is the loading dose of gentamicin to reach the plasma peak concentration of 30 mg/L as recommended by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety guidelines ?

Introduction: Previous studies have shown that with an 8 mg/kg loading dose of gentamicin, the plasma peak concentration (C_{max}) objective recommended by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) (> 30 mg/L) is rarely achieved. The aim of this study was to determine the dose of gentamicin required to achieve this C_{max} of ≥ 30 mg/L.

Patients and methods: We conducted a retrospective observational cohort study in one university hospital. All consecutive patients hospitalized for severe sepsis and treated with gentamicin during a one year period were evaluated.

Results: During the study period, 15 of the 57 patients (26.3%) treated with gentamicin achieved a C_{max} of ≥ 30 mg/L. The median dose of gentamicin was 6.9 [5.8-9.9] mg/kg. Independent factors in the multivariate analysis associated with a C_{max} of ≥ 30 mg/L were higher body mass index (per kg/m² increment) (OR: 1.173, 95%CI: 1.015-1.356, *P* = 0.03) and higher loading dose of gentamicin (per mg/kg increment) (OR: 2.343, 95%CI: 1.346-4.08, *P* = 0.003). The best gentamicin loading dose threshold to predict a C_{max} of ≥ 30 mg/L was 11 mg/kg, with a specificity and a sensitivity of 100% and 53.3% respectively.

Conclusions: These results suggest that a loading dose of > 11 mg/kg is required to achieve a gentamicin C_{max} of ≥ 30 mg/L in most patients (not 6 to 8 mg / kg as recommended by ANSM guidelines).

Mots-clés : gentamicine, pharmacocinétique, pharmacodynamique, dose, sepsis, recommandations.

Keywords: gentamicin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose, sepsis, guidelines.

Discipline : Médecine générale.

Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé – UFR des Sciences de la santé
146 rue Léo Saignat, CS 61292, 33076 - BORDEAUX-CEDEX