



HAL
open science

Optimisation du traitement par aminosides chez les patients dialysés chroniques

Caroline Bova

► **To cite this version:**

Caroline Bova. Optimisation du traitement par aminosides chez les patients dialysés chroniques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02113674

HAL Id: dumas-02113674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02113674>

Submitted on 29 Apr 2019

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 19 Avril 2019

Par M^{lle} Caroline BOVA
Née le 30 avril 1989

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

Optimisation du traitement par aminosides chez les patients dialysés chroniques

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Monsieur le Docteur Romain GUILHAUMOU

Madame le Docteur Marion SALLEE

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et d'apporter votre regard critique à ce travail. Veuillez trouver ici mon profond respect et ma reconnaissance

A Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou,

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, merci pour tes conseils, ton aide et toutes les connaissances que tu m'as transmises. C'est un réel plaisir de travailler avec toi, merci de m'avoir accompagné durant ce travail et de la confiance que tu m'accordes.

A Madame le Docteur Marion Sallee,

Je te remercie pour ta présence dans ce jury de thèse et de l'intérêt que tu as porté à ce travail. Merci pour ta collaboration et ton expertise concernant la dialyse.

A Madame le Docteur Hélène Peyrière,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Amélie Marsot,

Merci pour ton expertise et ton analyse sur la pharmacocinétique de population des aminosides.

A mes parents,

Pour votre amour et votre soutien tout au long de ces années. Pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets. Sans vous, je n'en serai sûrement pas là aujourd'hui.

A ma sœur,

Pour tous les moments partagés depuis notre enfance.

A mes grands-parents,

Pour l'amour que vous m'avez donné depuis ma plus tendre enfance.

A mon oncle,

Qui m'a soutenu en me préparant de bons plats quand je venais vous rendre visite le dimanche à Saint-Martin de Crau.

A mes co-internes de la première heure Lucie, Thibault et Camille,

La team labo de pharmaco ! Merci pour tous ces très bons moments passés ensemble depuis le début de l'internat ! Et rendez-vous bientôt en Nouvelle-Calédonie pour continuer à créer pleins d'autres supers souvenirs tous ensemble !

A Amélie,

Qui nous a rejoint à Nord et partage maintenant avec grand plaisir toutes nos escapades gustatives ou sportives (On le finit quand ce tour des meilleures pizzerias de Marseille ?)

A Margaux,

Qui est passé du stade de « mon externe », à ma co-interne puis binôme et enfin amie. Tous ces carrés de chocolat mangés ensemble n'y sont sûrement pas pour rien ! Merci pour ce semestre à la Sté !

A Laure, Pétula, Célia et Nagham,

Mes co-internes de la Conception avec qui j'ai passé de très bons moments durant tout mon internat ! Va-t'on arriver à trouver une date commune pour se boire un verre ?

A tous les autres co-internes que j'ai rencontrés,

A toutes les équipes pharmaceutiques et médicales qui m'ont accueilli chaleureusement durant mes différents semestres,

A Pauline,

Ma neurologue préférée qui a suivi de près mes années pharma, merci pour ton amitié et ton soutien depuis de longues années.

A Valentine, Elise, Anne, Anne-Pauline et Marie,

Pour toutes ces heures passées ensemble sur les bancs de la fac ou du Luxembourg, sans oublier nos soirées pharma mémorables.

Aux Fougeron,

Qui m'ont encouragé à poursuivre cette voie de l'internat et pour tous ces bons moments partagés les dimanches midis et en Bretagne.

A Moutig,

Pour son soutien moral sans faille lors de l'écriture de ce mémoire.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
1. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	8
1.1 Pharmacologie des aminosides	8
1.1.1 Structure et propriétés physico-chimiques	8
1.1.2 Pharmacodynamie	8
1.1.3 Pharmacocinétique	10
1.1.4 Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD).....	10
1.1.5 Toxicité	11
1.1.6 Indications	13
1.2 Optimisation d'un traitement par aminosides	14
1.2.1 Choix de la posologie	14
1.2.2 Modalités d'administration	15
1.2.3 Rôle du suivi thérapeutique pharmacologique	16
1.3 Problématique de l'utilisation des aminosides chez le patient dialysé chronique	17
1.3.1 Aminosides et insuffisance rénale	17
1.3.2 Epuration extra-rénale et pharmacocinétique des aminosides	18
1.3.3 Modalités d'administration des aminosides chez le patient dialysé.....	19
2 TRAVAUX PERSONNELS	22
2.1 Rationnel et objectifs de l'étude	22
2.2 Patients et méthodes	22
2.3 Résumé des résultats	24
2.3.1. Atteinte des objectifs PK/PD	24
2.3.2. Modélisation pharmacocinétique	24
2.4 Article	27
3. DISCUSSION	48

3.1. Atteinte de l'objectif PK/PD	48
3.2 Modélisation pharmacocinétique de population.....	50
4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	52
BIBLIOGRAPHIE	53

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Noyau central des aminosides	8
Figure 2 : Relation C_{max}/CMI et EPA	11
Figure 3 : Profil de concentrations en fonction du temps chez des patients ayant reçu de la gentamicine 2 heures avant la dialyse (A) ou 40 heures avant la dialyse (B)	20
Figure 4 : Simulation des concentrations d'amikacine (a) et de gentamicine (b) chez les patients dialysés chroniques, en fonction du temps et des séances de dialyse	26

TABLEAUX

Tableau 1 : Objectifs de concentrations des aminosides.....	16
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques estimés	25

LISTE DES ABREVIATIONS

AG	Aminoglycosides
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATB	Antibiotique
AUC	Aire Sous la Courbe
BGN	Bacille Gram négatif
C_{max}	Concentration Maximale au pic plasmatique
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
DUJ	Dose Unique Journalière
ECOFF	Epidemiological cut-off values
EER	Épuration extra-rénale
EPA	Effet post-antibiotique
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HD	Hémodialyse
HDF	Hémodiafiltration
HF	Hémofiltration
IR	Insuffisance Rénale
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IV	Intraveineuse
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PM	Poids Moléculaire
QI	Quotient Inhibiteur
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> métillino-résistant
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
VD	Volume de distribution

INTRODUCTION

Les infections bactériennes représentent la seconde cause de mortalité, après les maladies cardiovasculaires, ainsi qu'une des principales causes de morbidité chez les patients en dialyse chronique [1,2]. Les infections liées à la voie d'abord vasculaire sont les plus fréquentes et peuvent être associées à des complications telles qu'une bactériémie ou une endocardite [3]. A l'heure où le rôle d'une antibiothérapie précoce et appropriée dans l'issue clinique n'est plus à prouver, une optimisation de l'utilisation des traitements antibiotiques disponibles est un enjeu de taille [4]. La prise en compte des connaissances pharmacocinétiques et pharmacocinétique/pharmacodynamique des antibiotiques doit permettre une gestion appropriée de leur utilisation en garantissant une meilleure efficacité.

Les aminosides constituent une classe d'antibiotique majeure dans l'arsenal thérapeutique. Après plus de 50 années d'utilisation, ils gardent un intérêt thérapeutique certain en conservant une activité bactéricide rapide, dans le traitement des infections sévères à bacilles Gram négatif, *Staphylococcus* ou *Enterococcus*. Les aminosides sont des antibiotiques concentrations-dépendants ; leur efficacité est liée à l'atteinte d'un ratio de la concentration au pic plasmatique (C_{max}) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI), encore appelé quotient inhibiteur (QI) supérieur à 8 [5,6]. Un sous-dosage augmente le risque d'inefficacité clinique du traitement mais également la sélection de souches bactériennes résistantes [7,8]. Pour optimiser l'atteinte de cet objectif pharmacocinétique/ pharmacodynamique (PK/PD), il est donc indispensable de mettre un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) précoce chez les patients sous hémodialyse chronique, population présentant de nombreux facteurs de variabilité pharmacocinétique [9].

De plus, il n'existe pas de recommandations posologiques uniformes concernant l'utilisation des aminosides chez les patients dialysés. Plusieurs études, basées principalement sur des modèles pharmacocinétiques, suggèrent que l'administration d'une dose élevée d'aminosides entre 0 et 2 heures avant la séance de dialyse est préférable au schéma habituellement utilisé d'une faible dose d'aminosides en fin de dialyse [10-16]. L'intérêt est d'obtenir une concentration au pic efficace et d'éviter l'accumulation de l'aminoside suite à la séance de dialyse. Cependant il existe peu de données disponibles sur les concentrations observées et l'atteinte des objectifs PK/PD lors de l'utilisation de ce schéma posologique en pratique clinique. En outre, cette administration avant la séance de dialyse semble difficile à appliquer en pratique courante, le compromis étant une injection réalisée en début de dialyse.

Après une revue bibliographique sur les aminosides et l'optimisation d'un traitement par aminosides chez le patient dialysé, nous présenterons les résultats de nos travaux de recherche réalisés conjointement par le Laboratoire de Pharmacologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de la Timone (AP-HM) et par le Service de Néphrologie et Transplantation rénale du Centre Hospitalier Universitaire de la Conception (AP-HM). Ces travaux évaluent, chez les patients dialysés chroniques, l'atteinte de l'objectif PK/PD défini après administration d'une dose de 25 mg/kg d'amikacine ou 5 mg/kg de gentamicine durant les 30 premières minutes de dialyse. Des facteurs de risque de sous-dosages observés ont été recherchés. Nous avons également mené une étude pharmacocinétique de population afin de caractériser les paramètres pharmacocinétiques des aminosides chez les patients dialysés chroniques. Nous discuterons enfin des implications potentielles de ces résultats dans l'utilisation en pratique clinique des aminosides chez les patients en dialyse chronique.

1. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Pharmacologie des aminosides

Il existe actuellement 4 aminosides avec une autorisation de mise sur le marché en France : la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine et la streptomycine. L'usage de cette dernière est réservé au traitement des tuberculoses résistantes et ne sera pas traité dans ce travail.

1.1.1 Structure et propriétés physico-chimiques

Les aminoglycosides (AG) ou aminosides sont des molécules naturelles, extraites de cultures de *Streptomyces* ou de *Bacillus*, ou des dérivés semi-synthétiques. Les AG sont composés de deux à cinq unités de sucres (glucides) substitués par des fonctions amine (-NH₂), ce qui constitue l'origine de leur dénomination. La plupart d'entre eux sont construits autour d'un noyau central commun, constitué de 2-désoxystreptamine et de glucosamine (Figure 1).

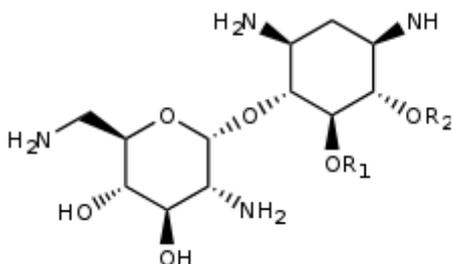


Figure 1 : Noyau central des aminosides

Ce sont des molécules polarisées, très hydrophiles et de bas poids moléculaire (PM <2000 Da); ce qui les rend aisément dialysables. De plus, les aminosides étant des bases, leur activité est optimale à pH alcalin [17].

1.1.2 Pharmacodynamie

Les aminosides agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome [18]. Ces sont des antibiotiques dotés d'une bactéricidie rapide à large spectre. Ils sont actifs in vitro sur :

- Les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp* ;

- Les coques 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*, *Bacillus spp*, corynébactéries.

Ils sont en revanche inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et *Stenotrophomonas maltophilia*. Le transport intracellulaire des aminosides à travers la paroi bactérienne est assuré par un mécanisme oxygène dépendant, qui explique leur activité limitée sur les anaérobies ou les zones dépourvues d'oxygène (abcès, ...); ils gardent néanmoins une activité bactéricide sur les bactéries quiescentes. Les aminosides sur le marché ont une activité microbiologique proche, il existe cependant quelques différences au niveau de leurs spectres d'activité : la gentamicine est plus régulièrement active sur les cocci à Gram positif et l'amikacine sur les infections suspectées ou documentées à bacilles Gram négatif [9].

Les mécanismes de résistance sont nombreux et touchent de façon variable les différents aminosides. Les plus fréquents sont d'origine plasmidique (gènes codant pour des enzymes modifiant la structure des molécules) et sont responsables d'une résistance d'emblée de haut niveau [19]. D'autres mécanismes ont été observés tels que l'efflux, l'imperméabilité ou une mutation des protéines ribosomales [19]. La fréquence élevée de ces résistances nécessite la réalisation d'un antibiogramme.

L'association des aminosides aux bêtalactamines est synergique in vitro sur de nombreuses souches de bacilles à Gram négatif et de cocci à Gram positif. Elle montre également un intérêt dans les modèles animaux, en termes d'efficacité et de limitation d'émergence des résistances. En revanche, cet effet synergique n'est pas démontré en clinique [20-23], sauf dans des études non contrôlées sur les endocardites, en particulier à entérocoque (valve native) et à staphylocoque (prothèse valvulaire) [24]. Dans le cas des infections à bactéries tolérantes aux bêtalactamines (streptocoques du groupe B, *Streptococcus viridans* ou *L. monocytogenes*), l'association d'un aminoside à une bêtalactamine permet de restaurer la bactéricidie. Dans celui des infections à entérocoques ou à streptocoques, les bêtalactamines seules n'ont pas d'activité bactéricide mais une synergie est obtenue en association avec la gentamicine si la souche présente un bas niveau de résistance aux aminosides [19].

1.1.3 Pharmacocinétique

Les aminosides ne sont pas absorbés par voie entérale. Ils se lient faiblement aux protéines plasmatiques et sont caractérisés par un faible volume de distribution (Vd) de l'ordre de 0,3 à 0,4 l/kg correspondant à l'espace extracellulaire. Les aminosides étant quasiment éliminés dans les urines de façon inchangée, ils présentent une clairance d'élimination qui est largement fonction du débit de filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) des AG, chez un patient à fonction rénale normale (i.e. 80-90 ml/min/1.73 m²) varie de 2 à 4 heures selon la molécule et est fortement allongée en cas de détérioration de la fonction rénale. La pharmacocinétique des aminosides est linéaire [25], elle présente cependant d'une forte variabilité inter et intra-individuelle, particulièrement visible dans les populations particulières (patients obèses, femmes enceintes, patients critiques).

1.1.4 Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD)

Les aminosides sont des antibiotiques concentrations-dépendants ; leur effet bactéricide est corrélée à l'augmentation des concentrations in vitro. Les travaux de Moore et al. [5] ont montré que l'efficacité clinique des aminosides était corrélée au ratio de la concentration maximale obtenue au pic (C_{max}) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) encore appelé quotient inhibiteur (QI) (Figure 2). L'effet thérapeutique est maximal si le ratio C_{max}/CMI est supérieur ou égal à 8-10 ; en d'autres termes la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-10 fois la CMI. De plus, l'efficacité des aminosides n'est pas influencée par la densité bactérienne (absence d'effet inoculum).

L'atteinte de concentration sanguine élevée d'AG est de plus associée à une amélioration clinique et à une diminution de la mortalité par infections à bactéries à gram négatif [18]. Il a également été montré que plus le ratio C_{max} /CMI de la première injection était élevé, plus la probabilité de guérison au septième jour augmentait [6].

Les aminosides présentent un effet post-antibiotique (EPA) qui se manifeste par une inhibition prolongée de la croissance bactérienne qui persiste lorsque les concentrations sériques deviennent inférieures à la CMI du germe. Des études in vitro ont mis en évidence une corrélation entre la concentration maximale d'AG et la durée de cet EPA. Ces résultats ont été confirmés dans des études animales, qui ont également montré que la durée de l'effet

varie selon l'espèce bactérienne. Cet EPA est de l'ordre de 2 à 4 heures in vitro mais est 4 à 10 plus long in vivo, ce qui permet d'espacer l'intervalle entre deux injections [26, 27].

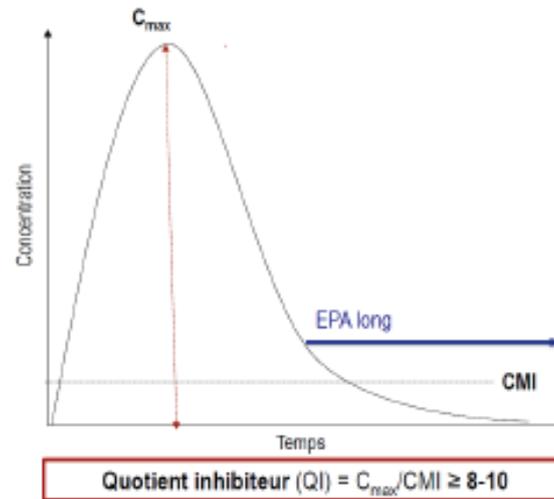


Figure 2 : Relation C_{max}/CMI et EPA, d'après Fantin et al. [28]

Enfin les aminosides présentent un phénomène de résistance adaptative à la 1^{ère} dose 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 *P. aeruginosa* et *E. coli*, mais il a également été retrouvé plus récemment chez les staphylocoques [29,30].

1.1.5 Toxicité

La toxicité des aminosides est essentiellement rénale (le plus souvent réversible) et auditive (souvent irréversible).

La néphrotoxicité des AG est provoquée par leur accumulation au sein des cellules tubulaires proximales du cortex rénal. Cette accumulation est un phénomène saturable qui conduit à la persistance de concentrations corticales élevées qui provoque la destruction de l'épithélium des cellules tubulaires. Il s'ensuit des dysfonctions tubulaires et extra-tubulaires qui comprennent notamment une diminution de la filtration glomérulaire et de la sécrétion

tubulaire rénale. Le développement de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) sous aminosides présente un délai d'apparition variable [31-32]. Sa survenue est cependant potentialisée par une durée de traitement prolongée (>7 jours de traitement) et des administrations répétées qui concourent à la persistance de concentrations résiduelles élevées. Biologiquement, elle se manifeste par une augmentation de l'excrétion urinaire de protéines, de diverses enzymes, du potassium, du calcium et du glucose. Les marqueurs sanguins de la toxicité rénale aux AG (hypercréatinémie, hyperurémie), de même que la diminution de la clairance de la créatinine apparaissent plus tardivement (en moyenne après 7 jours de traitement) [33].

Par conséquent l'augmentation de la concentration résiduelle en AG apparaît comme un marqueur précoce de néphrotoxicité [17]. Les modifications fonctionnelles des cellules tubulaires sont cependant transitoires et une restauration de la fonction rénale est observée dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement si celui-ci intervient dès les premiers signes de toxicité. L'incidence des néphrotoxicités par AG est variable et peut toucher jusqu'à 25% des patients traités [34]. D'origine multifactorielle, le développement d'une IRA par aminosides est potentialisé par l'état physiopathologique (âge avancé, présence de comorbidités telles que le diabète ou une fonction rénale altérée préexistante) et des co-médications néphrotoxiques (amphotéricine B, diurétiques, vancomycine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ciclosporine, agents de contraste iodés) [17,33,34].

Au cours d'un traitement par AG, on assiste à la production de radicaux libres qui peuvent être responsables d'une atteinte vestibulaire et cochléaire irréversible. L'incidence de cette toxicité qui apparaît généralement après une exposition prolongée et/ou des cures successives, n'est pas corrélée avec le niveau de concentration plasmatique obtenue au pic et peut apparaître dès les premières administrations. Elle peut évoluer jusqu'à plusieurs semaines et mois après l'arrêt du traitement [17]. Entre eux, les AG semblent exposer le patient au même risque, bien que l'amikacine puisse présenter davantage de toxicité cochléaire [17]. Des facteurs tels que l'âge, l'utilisation passée ou concomitante de médicaments ototoxiques, de diurétiques (furosémide) et une altération de la fonction rénale préexistante seraient capable de potentialiser le risque d'ototoxicité des aminosides.

1.1.6 Indications

L'émergence d'infections à germes multirésistants, notamment aux bêtalactamines et aux fluoroquinolones (*Pseudomonas aeruginosa spp* et *Acinetobacter baumannii* notamment) a provoqué un regain d'intérêt pour les aminosides.

Afin de préserver leur activité, les indications des aminosides sont limitées aux situations suivantes :

- chocs septiques non documentés,
- traitements probabilistes des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger ou endocardite avant identification bactérienne),
- sujets à risque (comorbidités importantes, neutropénie fébrile uniquement si sepsis sévère, nouveaux nés ou mucoviscidose),
- certaines infections urinaires,
- infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter spp*, entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase, entérocoques, streptocoques du groupe B, endocardite à cocci à gram positif et à *Bartonella spp*,
- listériose et méningite à *Listeria monocytogenes*.

Dans tous les cas, le choix de l'aminoside doit prendre en compte l'espèce bactérienne identifiée ou suspectée et les propriétés microbiologiques propres à chaque molécule [9].

Hormis dans les infections urinaires, les aminosides sont souvent utilisés en association avec les bêtalactamines et les glycopeptides dans les premiers jours de traitement, dans le but d'obtenir une synergie bactéricide, prévenir l'émergence de résistances et élargir le spectre d'activité du traitement. L'intérêt d'une telle association reste cependant discuté. En effet, d'après les résultats d'une méta-analyse, l'association n'a pas démontré de bénéfice clinique en termes de mortalité, de durée d'hospitalisation, et de guérison bactérienne mais surexpose à un risque de néphrotoxicité. L'analyse en sous-groupe a toutefois mis en évidence l'avantage apporté par l'association sur la monothérapie par bêtalactamines à large spectre sur le bénéfice clinique dans les sepsis sévères [22].

1.2 Optimisation d'un traitement par aminosides

Avec l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, l'optimisation de l'antibiothérapie est en enjeu primordial. Elle repose sur la prise en compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques afin d'obtenir une meilleure efficacité microbiologique et clinique tout en limitant leur toxicité. L'optimisation d'un traitement est basée sur le choix posologique, le rythme d'administration et la durée de traitement. Nous aborderons dans cette partie comment optimiser une antibiothérapie par aminosides.

1.2.1 Choix de la posologie

Comme nous l'avons vu précédemment, les aminosides sont des antibiotiques bactéricides concentrations-dépendants. Leur efficacité est optimale lorsque le ratio C_{max}/CMI , encore appelé quotient inhibiteur (QI), est supérieure ou égale à 8-10 [5]. En d'autres termes, la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-10 fois la CMI. Cette relation PK/PD est représentative de l'efficacité clinique d'un traitement par aminosides.

Les aminosides sont administrés par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes. Les posologies sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et de la bactérie identifiée ou suspectée, elles sont comprises entre [9]:

- 3 et 8 mg/kg/jour pour la gentamicine et la tobramycine
- 15 à 30 mg/kg/jour pour l'amikacine.

Dans toutes les situations sévères où il existe un risque d'augmentation du V_d et/ou un risque d'infection avec une souche ayant une CMI augmentée, il faut utiliser les posologies les plus élevées surtout en début de traitement afin d'éviter tout risque de sous-dosage qui serait source d'inefficacité clinique.

1.2.2. Modalités d'administration :

Dans la majorité des cas, les aminosides doivent être utilisés en dose unique journalière (DUJ). Les données de la littérature ont montré que cette modalité de prescription permet d'optimiser les paramètres PK/PD ; seule la DUJ permet d'atteindre un objectif de $C_{max}/CMI > 8$ sur de nombreuses souches bactériennes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*. Elle possède une efficacité clinique au moins identique à une administration répartie en plusieurs injections quotidiennes et diminue le risque d'émergence de mutants résistants [9].

L'EPA des aminosides autorise également une interdose prolongée, puisque l'activité des aminosides persiste malgré la diminution des concentrations d'antibiotiques dans la circulation générale et sur le site de l'infection. De plus la DUJ des aminosides semble présenter une moindre néphrotoxicité, objectivée par la diminution des concentrations sanguines résiduelles. L'accumulation des AG dans le cortex rénal est rapidement saturable. Par conséquent, l'administration de dose élevée d'AG à intervalle prolongé pourrait permettre l'élimination du médicament et par conséquent réduire la durée pendant laquelle le cortex rénal est exposé à des concentrations élevées d'AG [35]. Enfin l'existence d'une résistance adaptative, mise en évidence chez des bactéries ayant été exposées à des concentrations infra-thérapeutiques d'aminosides et qui se manifeste par une diminution de la pénétration de l'antibiotique dans les bactéries, semble être en faveur de l'utilisation de doses élevées d'AG [36].

Dans la majorité des situations (en dehors des cas particuliers comme les endocardites ou les infections ostéo-articulaires notamment sur matériel étranger), les aminosides ne sont indiqués qu'en début de traitement quand l'inoculum est potentiellement élevé et pour une durée inférieure à 5 jours en raison de leur rapport bénéfice/sécurité d'emploi. Les données de la littérature montrent qu'une durée de traitement supérieure à 5 ou 7 jours est un facteur indépendant de toxicité [9].

1.2.3 Rôle du suivi thérapeutique pharmacologique

Les aminosides sont dotés d'un index thérapeutique étroit, d'une large variabilité inter- et intra individuelle et d'une relation PK/PD clairement établie, justifiant la pratique d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dans 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.

La concentration au pic plasmatique (C_{max}) témoigne de l'efficacité du traitement, elle correspond à un prélèvement effectué 30 minutes après la perfusion de 30 minutes. Un dosage au pic plasmatique est fortement conseillé après la première injection chez tous les patients sévères surtout si des modifications des paramètres pharmacocinétiques, telles qu'une augmentation du volume de distribution ou une diminution de la diffusion tissulaire, sont probables. En DUJ, la valeur de C_{max} à atteindre doit permettre d'obtenir un ratio C_{max}/CMI supérieur à 8-10. Si le traitement est probabiliste, la C_{max} cible est calculée à partir des CMI critiques de l'EUCAST [37]. Quand la CMI du germe est connue, la C_{max} cible doit être revue à la baisse.

Lors d'une antibiothérapie probabiliste, les objectifs de concentrations au pic sont entre 30 et 40 mg/l pour la gentamicine et la tobramycine et compris entre 60 et 80 mg/l pour l'amikacine (Tableau 1). Si l'objectif de concentration n'est pas atteint, il faut augmenter la posologie de l'injection suivante.

Un dosage de la concentration résiduelle (C_{min}) est nécessaire si la durée du traitement est supérieure à 5 jours ou s'il existe une insuffisance rénale. Le traitement sera ré administré lorsque la concentration résiduelle est inférieure au seuil de toxicité fixé à 0,5 mg/l pour la gentamicine et la tobramycine et à 2,5 mg/l pour l'amikacine (Tableau 1).

Tableau 1 : Objectifs de concentrations des aminosides

	Pic (C _{max}) en mg/l	Résiduelle (C _{min}) en mg/l
Gentamicine	30 à 40	< 0,5
Tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

1.3 Problématique de l'utilisation des aminosides chez le patient dialysé

1.3.1 Aminosides et insuffisance rénale

Les aminosides sont éliminés majoritairement par le rein sous forme inchangée. En cas d'insuffisance rénale (IR), on observe une diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie des aminosides, qui se traduit par un retard d'élimination et une exposition prolongée au traitement. Les aminosides étant néphrotoxiques, leur utilisation n'est pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux et ils ne seront utilisés que s'ils sont absolument nécessaires [9]. Toutes les alternatives non néphrotoxiques devront être recherchées.

Il n'existe aucun schéma posologique garantissant à la fois une bonne efficacité et une bonne tolérance des aminosides en cas d'IR. L'utilisation de doses conventionnelles permet d'obtenir une concentration au pic élevée, signe de l'efficacité du traitement, mais expose le patient à un risque de toxicité accrue en lien avec le retard d'élimination et des concentrations résiduelles élevées. A l'inverse, l'administration d'une faible dose ne permettra pas d'atteindre une concentration au pic efficace et sera source d'une inefficacité clinique du traitement associé à une diminution de l'EPA.

Si un aminoside est néanmoins prescrit, les recommandations de prescription [9] sont l'utilisation d'une posologie à la première injection identique à celle d'un sujet avec une fonction rénale normale accompagnée d'un suivi des concentrations au pic et en résiduel afin d'adapter la posologie et le rythme d'administration. Aucune réinjection ne sera faite tant que le taux résiduel reste supérieur au seuil de toxicité (Tableau 2), les nouvelles injections seront faites à la même posologie sauf si le dosage du pic plasmatique montre la nécessité d'une adaptation. La durée de traitement doit être courte (en général 1 ou 2 injections) et une surveillance régulière des fonctions rénale et auditive devra être mise en place. Il faudra également tenir compte des autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides (association de traitements néphrotoxiques).

Au final, l'optimisation d'un traitement par aminosides repose sur la prise en compte des caractéristiques PK/PD qui vont définir le choix posologique (dose et fréquence d'administration) garantissant le meilleur profil efficacité/toxicité de cette classe

d'antibiotique. Il est indispensable, dans les situations où des modifications de la pharmacocinétique sont attendues, de réaliser un STP qui vise à adapter pour un patient donné la posologie et la fréquence d'administration selon les concentrations plasmatiques.

1.3.2 Aminosides et épuration extra-rénale

Il est nécessaire de bien connaître les techniques d'épuration extra-rénale (EER) et les caractéristiques des antibiotiques afin de gérer au mieux les prescriptions chez les patients dialysés, chez qui le sous-dosage reste le risque majeur [38]. Nous aborderons dans ce paragraphe seulement les méthodes d'épuration extra-rénale intermittentes, et plus particulièrement l'hémodialyse (HD), l'hémofiltration (HF) et l'hémodiafiltration (HDF).

Les techniques d'épuration extra-rénale reposent sur deux grands principes d'épuration qui sont la diffusion, qui est un échange d'eau et de molécules à travers une membrane semi-perméable selon un gradient de concentration ; et la convection, représentée par un échange selon un gradient de pression. L'hémodialyse qui utilise le principe de diffusion a un pouvoir d'épuration plus important sur les petites molécules et sur les molécules ayant une concentration élevée dans le sang alors que l'hémofiltration qui utilise le principe de convection est plus efficace dans l'épuration des molécules de taille moyenne et n'est pas affecté par la concentration dans le sang. Cependant ces différences sont tempérées par la taille des pores de la membrane qui tend à être de plus en plus large permettant l'épuration de molécules de plus en plus grosses et le poids moléculaire qui est majoritairement faible et passent assez facilement au travers des filtres.

Il existe plusieurs caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques qui vont entrer en ligne de compte pour permettre d'estimer leur potentiel d'élimination par l'EER. Le plus important est leur liaison protéique, en effet un antibiotique fortement lié aux protéines sera épuré beaucoup plus difficilement qu'un autre ayant une forme libre très importante. La deuxième caractéristique est leur caractère hydro- ou lipophile qui va influencer leur volume de distribution. En effet, plus un médicament va être lipophile plus son volume de distribution va être augmenté, de part sa dilution dans les comportements lipidiques et donc plus son épuration va être difficile puisque le modèle passe de deux à trois compartiments. Vient enfin le poids moléculaire (PM), la majorité des antibiotiques ayant un PM aux alentours de 500 Daltons ils seront très facilement épurés.

Les aminosides sont des molécules hydrophiles, de bas poids moléculaire ($PM < 2000$ Da) faiblement lié aux protéines plasmatiques (20%) et avec un faible volume de distribution ; ce sont donc des médicaments facilement dialysables. Certaines études ont montré que la clairance des aminosides durant la séance de dialyse est équivalente à la clairance de la créatinine d'un sujet avec une fonction rénale normale (i.e $80-90$ ml/min/ $1,73m^2$) [14].

1.3.3 Modalités d'administration des aminosides chez le patient dialysé

Comme nous l'avons vu précédemment les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants et facilement dialysables au vu de leurs propriétés physico-chimiques. Plusieurs travaux ont étudié quelle modalité d'administration des aminosides chez le patient dialysé permettrait d'obtenir une efficacité associée à une moindre toxicité. [11-16, 39]

Le schéma d'administration longtemps retenu était l'administration d'une demi-dose d'aminosides, par rapport à celle utilisée chez les sujets sains, durant les 30 à 60 dernières minutes ou en fin de dialyse afin d'éviter l'épuration du médicament liée à la dialyse [10]. Récemment, certaines études ont montré que cette modalité d'administration ne permettait pas d'atteindre des C_{max} efficaces et n'était pas sans risque de toxicité [40, 41] et suggèrent un schéma alternatif avec l'administration d'une dose plus élevée entre 0 et 2 heures avant la dialyse.

En se basant sur la PK/PD des aminosides, il semble intéressant théoriquement d'administrer une dose élevée avant la dialyse afin d'atteindre des C_{max} efficaces et de se servir de la séance de dialyse pour épurer rapidement le médicament et éviter une accumulation (Figure 3).

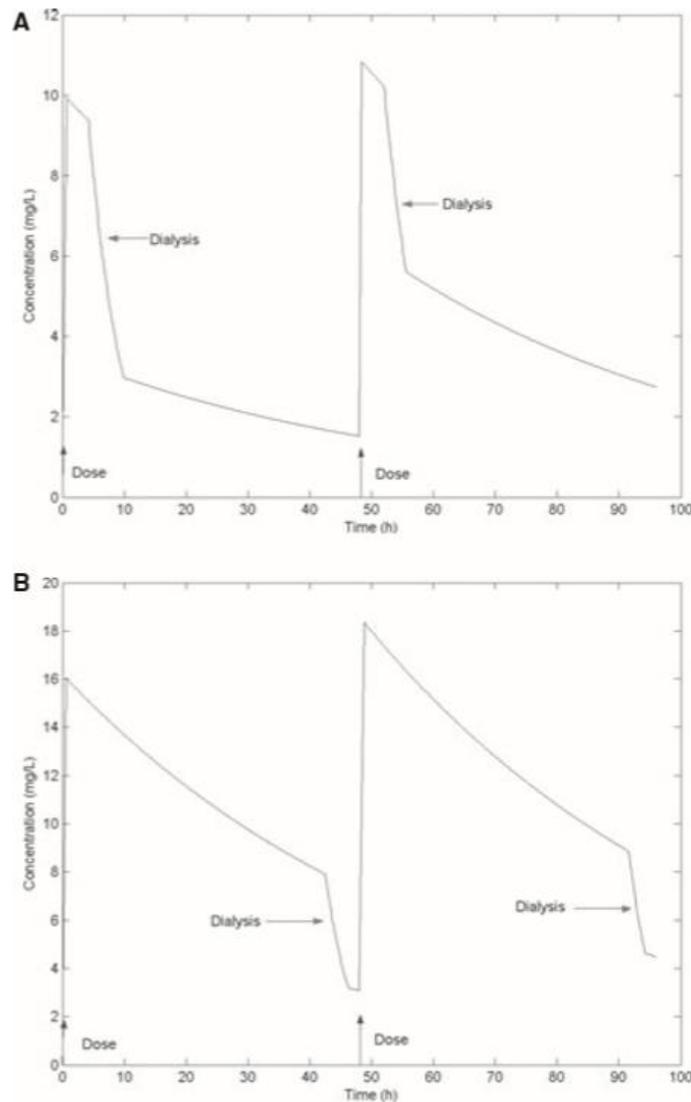


Figure 3 : Profil de concentrations en fonction du temps chez des patients ayant reçu de la gentamicine 2 heures avant la dialyse (A) ou 40 heures avant la dialyse (B), d'après O'Shea et al. [15]

La première étude d'administration d'aminosides avant la dialyse a été menée par Matsuo et al. [11] qui ont injecté une dose de 2 mg/kg d'arbekacine, 60 minutes avant le début de la dialyse durant 6 séances consécutives à 10 patients infectés par *Staphylococcus aureus* méti-R (SARM). La concentration moyenne au pic était de $5.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ et la clairance pendant la dialyse était de $63 \pm 17 \text{ ml/min}$. Une efficacité clinique a été observée chez 55 % des patients. L'aire sous la courbe (AUC) (reflet de l'exposition) était 40% plus basse que celle observée lors d'une administration d'aminosides après la dialyse. Les auteurs proposaient donc d'augmenter la dose d'arbekacine à administrer avant la dialyse (4 mg/kg) pour permettre

d'atteindre un pic plus élevé et une AUC comparable à celle observé lors de l'administration conventionnelle en fin de dialyse.

Par la suite, Dang et al. ont souhaité développer un modèle pour décrire la pharmacocinétique de la gentamicine et le schéma posologique optimal chez les patients hémodialysés [13]. Le modèle a confirmé les avantages d'une administration avant la dialyse. L'utilisation d'une première dose à 240 mg suivie d'une deuxième et troisième doses à 200 mg ont permis d'atteindre une AUC_{0-24h} entre 70 et 120 mg.h/l dans 73, 70 et 72% des cas respectivement alors que les valeurs correspondantes lorsque les doses étaient administrées en fin de dialyse était de 2, 2 et 1%. Le schéma optimal d'administration retenu était 3,1 mg/kg pour la première dose et 2.75 mg/kg pour les suivantes. Teigen et al. ont également construit un modèle pharmacocinétique de population à partir des concentrations plasmatiques de gentamicine chez 46 patients hémodialysés [14]. Une fois encore, le modèle issu de la simulation montre que des doses avant la dialyse (300 puis 240 puis 220 mg) permettent d'atteindre plus facilement les objectifs ($C_{max} > 8\text{mg/l}$ et AUC_{0-48h} comprise entre 140 et 240 mg.h/l) par rapport aux doses post-dialyse (23 % vs 0%, respectivement). Une étude pilote croisée sur l'administration de 1,5 mg/kg de tobramycine a été réalisée chez 5 patients hémodialysés non infectés durant les 30 premières ou dernières minutes de dialyse. Les auteurs retrouvent des C_{max} similaires ($5.63 \pm 0,49$ mg/l vs $5,83 \pm 0.67$ mg/l respectivement) mais des concentrations résiduelles pré-dialyse significativement plus basses chez les patients ayant reçu une dose en début de dialyse ($0,16 \pm 0,09$ vs $2,44 \pm 0,43$ mg l, $p < 0,001$) [42]. Une autre étude sur l'administration de gentamicine à 8 patients hémodialysés a également constaté que des doses plus élevées en début de dialyse étaient plus efficace pour atteindre les cibles PK/PD que les doses en fin de dialyse, quel que soit le schéma thérapeutique [12]. Plus récemment, Veinstein et al. [43] ont réalisé une étude décrivant l'atteinte de l'objectif $C_{max}/C_{MI} > 10$ chez 10 patients de réanimation après administration d'une dose de 6 mg/kg de gentamicine 1 heure avant la dialyse. La valeur moyenne de C_{max} retrouvée était de 31,0 mg/l et tous les patients atteignaient l'objectif $C_{max}/C_{MI} > 10$.

2. TRAVAUX PERSONNELS

2.1 Rationnel et objectifs de l'étude :

Les différentes études réalisées chez le patient dialysé ont montré qu'une administration d'aminosides avant la séance de dialyse présente un meilleur profil efficacité/toxicité par rapport à une demi-dose en fin de dialyse. Ces observations sont corrélées aux caractéristiques PK/PD de ces médicaments (atteinte du pic plasmatique et élimination rapide). Cependant il s'agit majoritairement de données issues de travaux de modélisation pharmacocinétique et il existe peu de données disponibles sur les concentrations observées et l'atteinte des objectifs PK/PD lors de l'utilisation de ce schéma posologique en pratique clinique.

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier si l'administration de doses élevées d'aminosides en début de séance de dialyse permettait d'atteindre l'objectif PK/PD d'un QI supérieur ou égal à 8. Dans un deuxième temps, nous avons souhaité réaliser une étude pharmacocinétique de population afin de déterminer le schéma d'administration optimal des aminosides chez le patient en dialyse chronique.

2.2 Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique dans le service de dialyse de l'Hôpital de la Conception (AP-HM) sur la période de juillet 2016 à novembre 2017 chez les patients traités par aminosides (gentamicine ou amikacine), pour lesquels un prélèvement a été réalisé dans le cadre du STP. Les posologies utilisées, calculées à partir du poids euvolémique, étaient de 25 mg/kg pour l'amikacine et 5 mg/kg pour la gentamicine et administrées durant les 30 premières minutes de dialyse. Les concentrations maximales (C_{max}) d'aminosides et les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des germes impliqués ont été recueillies, permettant de calculer le ratio C_{max}/CMI (ou QI). Des facteurs de variabilité de l'atteinte des objectifs PK/PD ont été recherchés : âge, sexe, poids, créatinine, dose, prise de poids inter dialytique, diurèse résiduelle et technique de dialyse. Nous avons reçu l'accord du Comité d'éthique de l'Université Aix-Marseille pour cette étude (ref 2018-06-02-004).

Nous avons dans un deuxième temps pris en compte l'ensemble des concentrations observées (résiduelle avant dialyse, C_{max} et concentration en fin de dialyse) afin de réaliser une étude de modélisation pharmacocinétique par approche de population. L'analyse de population a été réalisée à l'aide du logiciel NONMEM version 7.3 et le logiciel R version 3.5.1 a été utilisé pour les diagnostics de qualité de l'ajustement et les affichages graphiques. Une première analyse a été effectuée pour identifier le modèle de base qui décrivait au mieux les données. Les modèles ont été paramétrés en termes de clairance (CL/F en L/h) et de volume de distribution (V/F, en L). La variabilité interindividuelle a été testée sur chaque paramètre pharmacocinétique et l'existence d'une covariance dans la variabilité interindividuelle a été analysée. On a ensuite testé les influences de chaque covariable sur les paramètres pharmacocinétiques : données démographiques (âge, poids, sexe), données liées à la dialyse (technique de dialyse, type de dialyseur, voie d'abord, débit de dialyse, diurèse résiduelle, créatinine sérique, prise de poids inter-dialytique) et les co-antibiothérapies associées. Les covariables ont été sélectionnées et conservées dans le modèle de population si i) leur effet était biologiquement plausible, ii) elles ont produit une réduction minimale de 4 unités de la valeur de la fonction objectif (VFO) et iii) elles ont produit une réduction de la variabilité du paramètre pharmacocinétique évaluée par la variabilité inter-sujets associée (VIS). Ensuite, toutes les covariables potentiellement pertinentes ont été incluses dans un modèle complet. Le modèle final a ensuite été obtenu en excluant toutes les covariables non significatives, c'est-à-dire en produisant une réduction de moins de 8 unités de la VFO. Des graphiques ont été utilisés pour évaluer la qualité des ajustements. L'évaluation interne du modèle comprenait une inspection visuelle des graphiques (concentrations observées versus concentrations prédites, concentrations prédites et observées versus le temps, les résidus pondérés versus les concentrations prédites ou le temps), la précision des paramètres mesurés (erreur standard), la diminution de la valeur de la fonction objective et les changements dans les estimations des variabilités interindividuelles et résiduelles. La distribution de l'erreur de prédiction normalisée (NPDE) a été évaluée en utilisant le supplément pour le logiciel R. De plus, un bootstrap, permettant le calcul de l'intervalle de confiance à 95% a été réalisé en utilisant Wings for NONMEM .

Les paramètres pharmacocinétiques de population ont ensuite été utilisés pour simuler différentes doses. Nous avons testées des doses comprises entre 15 et 30 mg/kg pour l'amikacine et 3 à 9 mg/kg pour la gentamicine. Les simulations ont été réalisées en considérant que les patients viennent pour leur séance de dialyse d'une durée moyenne de 4

heures 3 fois par semaine (espacées de 2/2/3 jours). Par défaut l'administration d'aminosides est réalisée lors de la première séance de dialyse.

2.3 Résumé des résultats

2.3.1. Atteinte des objectifs PK/PD

Nous avons inclus 47 patients dans notre étude dont 24 sous amikacine (n=57 prélèvements) et 23 sous gentamicine (n=47 prélèvements). Seulement 16.3% des QI observés permettaient d'atteindre l'objectif défini, soit 19.7 % pour l'amikacine et 12.3% pour la gentamicine. Une corrélation linéaire a été retrouvée entre la dose (mg/kg), le Cmax et le QI. Sur l'ensemble des variables testées, seul un impact de la dose et de la prise de poids inter-dialytique sur l'atteinte d'un QI>8 a été observé pour la gentamicine (5,0 vs 6,4 mg/kg, p=0,016 et 1,0 vs -0,2 kg, p=0.034).

2.3.2. Modélisation pharmacocinétique

Nous avons inclus 45 patients dans notre étude dont 22 sous amikacine avec un total de 226 prélèvements (n=57 concentrations au pic et n=169 concentrations résiduelles ou en fin de dialyse) et 23 sous gentamicine avec un total de 185 prélèvements (n=46 concentrations au pic et n=139 concentrations résiduelles ou en fin de dialyse).

Un modèle à deux compartiments a donné une meilleure description des données pour l'amikacine et la gentamicine. Aucune covariable d'intérêt n'a été retrouvée pour la gentamicine tandis que la clairance de la créatinine et le poids sur le volume de distribution ont été observés comme covariables de la clairance de l'amikacine. Les paramètres finaux estimés sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques estimés

Paramètres	Amikacine			Gentamicine		
	Estimation Moyenne	SE %	Boostrap Moyenne	Estimation Moyenne	SE %	Boostrap Moyenne
Pharmacocinétique						
θ_{CL}	21,1	20,5	20,1	1,15	16,9	1,1
θ_{V1}	28,4	18,4	26,8	25,4	17,1	25,1
θ_Q	22,1	7,8	21,9	15,9	14,1	15,8
θ_{V2}	55,9	10,2	56,2	51,3	21,2	50,7
$\theta_{CL_{exp}}$	0,486	40,1	0,507	/	/	/
Variabilité inter-individuelle						
η_{CL}	0,169	28,5	0,15	0,404	20,9	0,383
η_{V1}	0,506	67,6	0,378	0,27	47,3	0,235
Variabilité résiduelle						
$\epsilon_{proportionnal}$	0,524	7,0	0,522	0,719	25,0	0,706

SE : écart-type, CL clairance, V1 volume de distribution du compartiment central, Q clairance intercompartimentale, V2 volume de distribution du compartiment périphérique

Les résultats des simulations sont présentés sur la figure 4.

Les concentrations moyennes au pic obtenues sont comprises entre 30 mg/L (15mg/kg) et 60 mg/L (30 mg/kg) pour l'amikacine. Les concentrations résiduelles à la deuxième dialyse (T44h) et à la troisième dialyse (T92h) étaient au dessus du seuil de toxicité (entre 7-14 mg/L et 4-8 mg/L respectivement) ne permettant pas la réadministration du médicament (Figure 4a). Les résultats obtenus avec la gentamicine sont semblables, on obtient des pics entre 6 mg/L (3mg/kg) et 18 mg/L (9 mg/kg). Les concentrations résiduelles à la deuxième dialyse (T44h) et à la troisième dialyse (à T92h) étaient au dessus du seuil de toxicité (entre 1,1-3,4 mg/L et 0,6-1,9 mg/L respectivement) ne permettant pas la réadministration du médicament (Figure 4b).

Figure 4: Simulation des concentrations d'amikacine (a) et de gentamicine (b) chez les patients dialysés chroniques, en fonction du temps et des séances de dialyse. (la double flèche indique une période de dialyse)

Figure 4 a

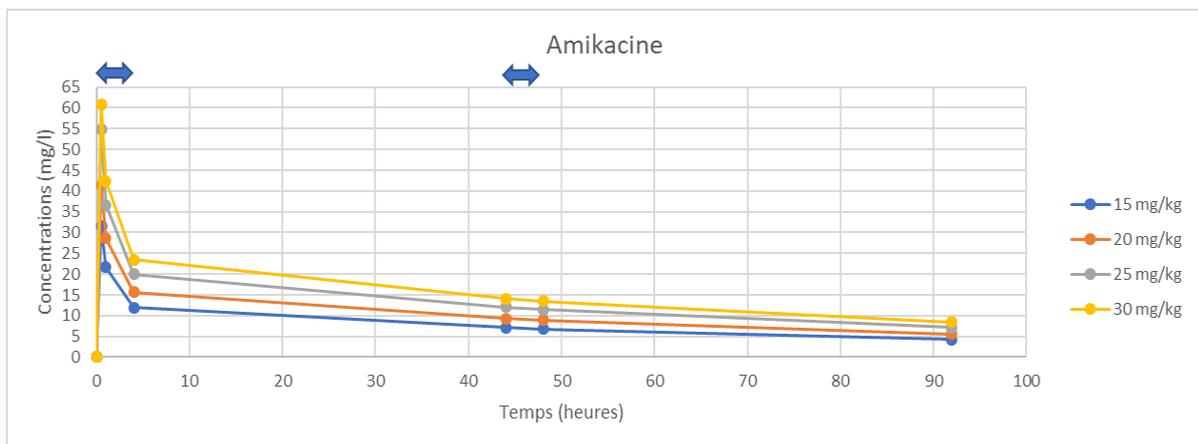
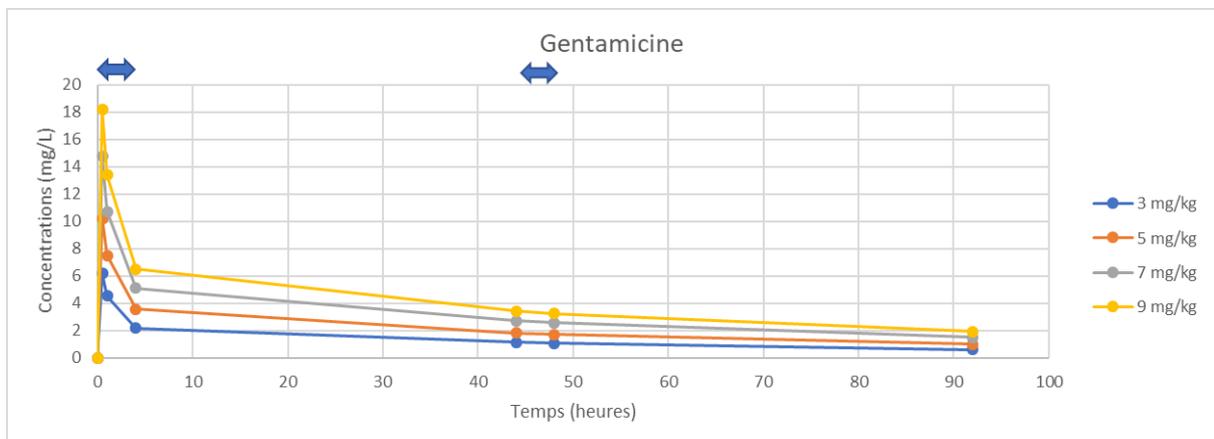


Figure 4 b



2.4 Article

Manuscript Details

Manuscript number	MEDMAL_2019_106
Title	Aminosides chez le patient dialysé chronique : l'utilisation de doses élevées en début de dialyse permet-elle d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques?
Article type	Original article

Abstract

Objectifs - Rechercher si l'administration d'une dose élevée d'aminosides en début de dialyse permet l'atteinte de l'objectif pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) d'un quotient inhibiteur (QI) supérieur à 8. **Patients et méthode** - Etude monocentrique rétrospective chez 47 patients dialysés chroniques traités par aminosides pour une infection sévère. Les posologies utilisées, calculées à partir du poids euvolémique, étaient de 25 mg/kg pour l'amikacine et 5 mg/kg pour la gentamicine et administrées durant les 30 premières minutes de dialyse. Les concentrations maximales (C_{max}) d'aminosides et les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des germes impliqués ont été recueillies, permettant de calculer le ratio C_{max}/CMI (ou QI). Des facteurs de variabilité de l'atteinte des objectifs PK/PD ont été recherchés : âge, sexe, poids, créatinine, dose, prise de poids inter dialytique, diurèse résiduelle et technique de dialyse. **Résultats** - Seulement 16,3% des QI observés permettaient d'atteindre l'objectif défini, soit 19,7 % pour l'amikacine et 12,3% pour la gentamicine. Une corrélation linéaire a été retrouvée entre la dose (mg/kg), le C_{max} et le QI. Sur l'ensemble des variables testées, seul un impact de la dose et de la prise de poids inter dialytique sur l'atteinte d'un QI>8 a été observé pour la gentamicine (5,0 vs 6,4 mg/kg, p=0,016 et 1,0 vs -0,2 kg, p=0,034). **Conclusion** - Le schéma d'administration d'une dose élevée d'aminosides en début de dialyse semble ne pas permettre l'atteinte de l'objectif PK/PD. Nos résultats suggèrent l'utilisation de doses plus élevées, calculées à partir du poids réel en début de dialyse, associées à une évaluation de l'efficacité clinique et une surveillance de la tolérance du traitement.

Keywords	Aminosides ; Dialyse ; Objectif PK/PD ; Posologie
Manuscript category	Microbiology
Corresponding Author	Caroline BOVA
Corresponding Author's Institution	Aix Marseille Université
Order of Authors	Caroline BOVA, Marion SALLEE, Olivier BLIN, Amélie MARSOT, Romain Guilhaumou

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

Résumé article soumission.docx [Highlights]

Page de titre.docx [Title Page (with Author Details)]

Manuscrit article.docx [Manuscript (without Author Details)]

Figure 1a.docx [Figure]

Figure 1b.docx [Figure]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Aminosides chez le patient dialysé chronique : l'utilisation de doses élevées en début de dialyse permet-elle d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques?

C. Bova^{1*}, M. Sallee², O. Blin¹, A. Marsot³, R. Guilhaumou¹

¹ Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, AP-HM Hôpital de la Timone, 264, rue Saint Pierre 13005 Marseille, France

² Centre de néphrologie et de transplantation rénale, AP-HM Hôpital de la Conception, 147 Boulevard Baille, 13005 Marseille, France

³ Laboratoire de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Pharmacocinétique (STP²), Faculté de Pharmacie – Université de Montréal, 2940, chemin de la Polytechnique Montréal QC H3T 1J4

***Auteur correspondant :**

M^{lle} Caroline Bova

Adresse mail : caroline.bova@gmail.com

Résumé :

Objectifs - Rechercher si l'administration d'une dose élevée d'aminosides en début de dialyse permet l'atteinte de l'objectif pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) d'un quotient inhibiteur (QI) supérieur à 8.

Patients et méthode - Etude monocentrique rétrospective chez 47 patients dialysés chroniques traités par aminosides pour une infection sévère. Les posologies utilisées, calculées à partir du poids euvoémique, étaient de 25 mg/kg pour l'amikacine et 5 mg/kg pour la gentamicine et administrées durant les 30 premières minutes de dialyse. Les concentrations maximales (Cmax) d'aminosides et les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des germes impliqués ont été recueillies, permettant de calculer le ratio Cmax/CMI (ou QI). Des facteurs de variabilité de l'atteinte des objectifs PK/PD ont été recherchés : âge, sexe, poids, créatinine, dose, prise de poids inter dialytique, diurèse résiduelle et technique de dialyse.

Résultats - Seulement 16.3% des QI observés permettaient d'atteindre l'objectif défini, soit 19.7 % pour l'amikacine et 12.3% pour la gentamicine. Une corrélation linéaire a été retrouvée entre la dose (mg/kg), le Cmax et le QI. Sur l'ensemble des variables testées, seul un impact de la dose et de la prise de poids inter dialytique sur l'atteinte d'un QI>8 a été observé pour la gentamicine (5,0 vs 6,4 mg/kg, p=0,016 et 1,0 vs -0,2 kg, p=0.034).

Conclusion - Le schéma d'administration d'une dose élevée d'aminosides en début de dialyse semble ne pas permettre l'atteinte de l'objectif PK/PD. Nos résultats suggèrent l'utilisation de doses plus élevées, calculées à partir du poids réel en début de dialyse, associées à une évaluation de l'efficacité clinique et une surveillance de la tolérance du traitement.

Mots clés : Aminosides ; Dialyse ; Posologie ; Objectif PK/PD

Introduction :

Les infections bactériennes représentent la seconde cause de mortalité chez les patients sous hémodialyse chronique [1] ; les infections de la voie d'abord vasculaire sont les plus fréquentes et peuvent être associées à des complications justifiant la mise en place d'une antibiothérapie précoce et adaptée [2,3].

Dans ce contexte, il est nécessaire d'optimiser les thérapeutiques antibiotiques dans cette population. L'efficacité clinique des aminosides est définie par l'atteinte d'un ratio de concentration au pic plasmatique (C_{max}) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI), aussi appelé quotient inhibiteur (QI), supérieur à 8 [4,5]. Un sous dosage augmente le risque d'inefficacité clinique du traitement mais également la sélection de souches résistantes [6,7]. Pour optimiser l'atteinte de cet objectif pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), il est donc indispensable de mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) précoce chez les patients sous hémodialyse chronique, population présentant de nombreux facteurs de variabilité pharmacocinétique [8].

De plus, il n'existe pas de recommandations posologiques uniformes concernant l'utilisation des aminosides chez les patients dialysés. Le schéma posologique longtemps retenu était d'administrer une faible dose d'aminosides en fin de dialyse [9], cependant plusieurs études basées sur des modèles pharmacocinétiques suggèrent que ce schéma d'administration ne permettrait pas d'atteindre des C_{max} efficaces [10-14]. Ces mêmes études proposent un schéma alternatif d'une dose élevée (comprise entre 3 et 6 mg/kg pour la gentamicine) administrée entre 0 et 2h avant la dialyse. L'intérêt est d'obtenir une concentration au pic efficace et d'éviter l'accumulation de l'aminoside suite à la séance de dialyse. Cependant il existe peu de données disponibles sur l'atteinte des objectifs PK/PD lors de l'utilisation de ce schéma posologique. De plus cette administration avant la séance de dialyse semble difficile en pratique courante, le compromis est une injection réalisée en début de dialyse.

L'objectif de notre étude rétrospective était donc de rechercher si l'administration d'une dose élevée d'aminoside en début de dialyse permettrait d'atteindre l'objectif PK/PD défini et d'étudier les facteurs de risque de sous dosages observés.

Patients et méthode :

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique dans le service de dialyse de l'hôpital de la Conception (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille AP-HM) sur la période de juillet 2016 à novembre 2017 et inclus les patients pour lesquels un traitement par aminoside (amikacine ou gentamicine) était préconisé par l'équipe médicale et qui avait eu un prélèvement au pic plasmatique dans le cadre du suivi de ce traitement.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été collectées : l'âge, le sexe, la technique de dialyse (hémodialyse conventionnelle, hémofiltration ou hémodiafiltration en prédilution), le débit de dialyse, le poids sec, la prise de poids inter-dialytique, l'existence d'une diurèse résiduelle, la créatinine sérique en début de dialyse, la dose (mg/kg), la concentration au pic plasmatique, le type d'infection traitée, les germes identifiés et les co-antibiothérapies. Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé.

Les patients étaient traités par aminosides devant la suspicion d'une infection sévère, seuls ou en association, à la posologie de 25 mg/kg pour l'amikacine et de 5 mg/kg pour la gentamicine (antibiothérapie probabiliste ou documentée). Le poids sec (poids d'un patient dialysé considéré comme euvolémiq ue) a été utilisé pour le calcul de la posologie. Les aminosides étaient administrés sur la machine de dialyse après le filtre rénal sur les 30 premières minutes de dialyse et les concentrations plasmatiques au pic étaient prélevées 60

minutes après le début de l'injection. Les concentrations d'antibiotiques ont été déterminées par une technique immunochimique sur analyseurs CobasIntegra400® (Roche Diagnostics) au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de l'Hôpital de la Timone (AP-HM).

La concentration au pic plasmatique était considérée comme efficace lorsque le rapport C_{max}/CMI était supérieur à 8, conformément aux recommandations de l'ANSM [8]. Dans le cas d'une infection non documentée, la valeur de l'ECOFF définie par l'EUCAST [16] la plus élevée pour les principales bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée a été utilisée comme valeur de la CMI. Dans le cas d'une infection documentée, mais avec une CMI de la bactérie identifiée en culture non disponible, l'ECOFF pour cette espèce bactérienne était considéré.

Nous avons calculé les quotients inhibiteurs (C_{max}/CMI) et déterminé la proportion de QI qui atteignait l'objectif PK/PD. La relation entre la dose (mg/kg), la concentration plasmatique au pic et le quotient inhibiteur a été étudiée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. Le test des médianes (Mood test) a été utilisé pour analyser l'impact de l'âge, du sexe, du poids sec, de la prise de poids inter-dialytique et de la créatinine sérique (en $\mu\text{mol/l}$) sur l'atteinte de l'objectif thérapeutique. L'impact de la méthode de dialyse et des co-antibiothérapies a été étudié en utilisant le test de Fischer. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 17. Les données quantitatives sont exprimées à l'aide de la médiane et des valeurs minimales et maximales et les données qualitatives en valeur absolue ou fréquences.

Résultats :

Nous avons inclus 47 patients dans notre étude dont 24 sous amikacine (n=57 prélèvements) et 23 sous gentamicine (n=47 prélèvements). L'âge et le poids médians étaient respectivement de 69 et 72 ans et 66,0 et 70,5 kg dans les deux groupes. Une diurèse résiduelle a été observée chez 62,5 % des patients sous amikacine et 43,4% sous gentamicine. Les deux principales techniques de dialyse utilisées chez ces patients étaient l'hémodialyse (59,5%) et l'hémodiafiltration (38,3%). Une antibiothérapie complémentaire était prescrite chez 91,0 % des patients sous gentamicine et 66,0% des patients sous amikacine (Tableau 1).

Les principales indications d'un traitement par aminosides étaient des infections sur cathéter (27,7%), des infections urinaires (19,1%), des bactériémies (14,9%), des endocardites (12,7%) ou des pyélonéphrites (6,3%). Les infections étaient documentées chez 95,8% des patients sous amikacine et 78,2% des patients sous gentamicine. Les pathogènes les plus fréquemment mis en évidence chez les patients sous amikacine étaient *Klebsiella pneumoniae* (20,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,6%), *Escherichia coli* (11,8%), *Enterobacter cloacae* (11,8%) et *Enterococcus faecalis* (8,8%) tandis que les germes traités par gentamicine étaient principalement *Staphylococcus aureus* (32,0%) et *Escherichia coli* (16,0%) (Tableau 2).

La dose médiane utilisée était de 23,8 mg/kg pour l'amikacine et 5,0 mg/kg pour la gentamicine. Une forte variabilité des concentrations au pic a été observée (médiane, min-max) : 38,4 mg/l (15,6-113,3 mg/l) pour l'amikacine et 10,8 mg/l (3,5-25,5 mg/l) pour la gentamicine. L'objectif PK/PD d'un $QI > 8$ a été atteint chez seulement 19,3 % des patients sous amikacine et 12,7% sous gentamicine (Tableau 3). Nous avons observé une corrélation entre la dose (mg/kg) et le Cmax ($p=0,0008$; $p<0,0001$) et entre la dose (mg/kg) et le quotient inhibiteur ($p=0,0012$; $p=0,0001$) pour l'amikacine et la gentamicine, respectivement. (Figures 1a et 1b). Sur l'ensemble des variables testées, un impact de la dose (mg/kg) et de la prise de

poids inter-dialytique sur l'atteinte de l'objectif PK/PD a été observé chez les patients sous gentamicine (5,0 mg/kg vs 6,4 mg/kg, $p=0,016$ et 1,0 kg vs -0,2 kg, $p=0,034$). Aucun impact des variables étudiées sur l'atteinte de l'objectif PK/PD n'a été observé chez les patients traités par amikacine (Tableau 4).

Discussion :

Les résultats de notre étude ont permis de montrer que l'administration d'une dose médiane de 5,0 mg/kg de gentamicine ou 23,8 mg/kg d'amikacine durant les 30 premières minutes de dialyse permettait d'atteindre un QI supérieur à 8 dans seulement de 16,3 % des cas (17/104). Les concentrations sub-thérapeutiques observées peuvent être source d'échec clinique mais également d'émergence de souches bactériennes résistantes. L'optimisation du traitement par aminosides des patients sous dialyse chronique représente donc un véritable challenge.

En comparaison avec la littérature, la proportion de patients n'atteignant pas les objectifs PK/PD dans notre étude est beaucoup plus importante que celle attendue. Selon le modèle de Dang [12], la proportion de patients présentant une $C_{max}>8$ mg/l était de 97 % lors de l'administration d'une dose de 2,7 à 3,1 mg/kg de gentamicine 2 heures avant la dialyse. Teigen *et al.* ont observés un taux d'efficacité ($C_{max}>8$ mg/l) comparable avec l'administration de dose comprise entre 3,0 et 4,0 mg/kg de gentamicine 1 heure avant le début de la dialyse [13]. Il est néanmoins important de noter que ces études avaient un objectif de concentration efficace très bas en comparaison avec les recommandations de l'ANSM (>30 mg/l pour une infection non documentée). Plus récemment, Veinstein *et al.* ont réalisé une étude décrivant l'atteinte de l'objectif $C_{max}/CMI>10$ chez 10 patients de réanimation après administration d'une dose de 6 mg/kg de gentamicine 1 heure avant la dialyse [17]. La valeur moyenne de C_{max} retrouvée était de 31,0 mg/l et tous les patients atteignaient l'objectif $C_{max}/CMI>10$. Dans notre étude, la forte proportion de patients sous-dosés peut être

expliquée par le fait que l'administration d'aminosides était réalisée durant les 30 premières minutes de dialyse. En effet, Dang *et al.* suggèrent que le schéma d'administration idéal serait une injection de 0 à 4 heures avant la séance de dialyse [12]. Cependant en pratique, il est difficile de convoquer un patient 2 heures avant sa séance de dialyse pour l'injection de son antibiotique étant donné qu'il vient en moyenne déjà trois fois par semaine pour des séances de 4 heures de dialyse.

Une autre explication des résultats de notre étude est probablement l'administration d'une dose très hétérogène d'aminosides (de 1,9 à 7,2 mg/kg pour la gentamicine et de 10,6 à 33,3 mg/kg pour l'amikacine). En effet, une corrélation linéaire a été observée entre la dose en mg/kg, la concentration au pic et le QI. L'administration d'une posologie initiale homogène de 5 mg/kg pour la gentamicine et de 25 mg/kg pour l'amikacine aurait sûrement permis d'améliorer l'atteinte des objectifs PK/PD dans notre étude. Cependant, nous observons à ces posologies une très grande variabilité des concentrations au pic et une proportion importante de patients pour lesquels les objectifs ne sont pas atteints (Figure 1). Une augmentation de dose permettrait donc d'atteindre dans une plus large proportion un QI optimal.

Dans ce contexte, des études d'administration d'aminosides à posologies élevées ont été menées, principalement chez les patients en réanimation. En effet, dans cette population, une augmentation du volume de distribution est habituellement observée, nécessitant une augmentation des posologies. Concernant la gentamicine, Allou *et al.* [18] ont montré qu'une posologie de 8 mg/kg ne permettait pas d'atteindre l'objectif de $C_{max} > 30$ mg/l défini par l'ANSM, mais permettait d'atteindre l'objectif de $QI > 8$ chez 70% des patients traités pour des infections à entérobactéries ($CMI < 2$ mg/l), bactéries habituellement ciblées lors d'un traitement par gentamicine. Concernant l'amikacine, des posologies de 25 mg/kg calculées sur le poids total, permettaient d'atteindre un objectif de $C_{max} > 60$ mg/l chez 70% des patients [19, 20]. A la posologie de 30 mg/kg, Taccone *et al.* ont observé l'atteinte d'un objectif de

$C_{max} > 60$ mg/l chez 80 % des patients. Enfin dans l'étude de Galvez *et al.*, différentes doses d'amikacine (15, 25 et 30 mg/kg/j) ont été administrées et le pourcentage de patients atteignant l'objectif de $C_{max} > 60$ mg/l était respectivement de 0, 39 et 76 % [21] et aucune augmentation de l'incidence de la néphrotoxicité n'a été retrouvée chez les patients ayant reçu une dose de 30 mg/kg. Ces résultats confirment que des posologies supérieures d'aminosides permettent de maximiser l'atteinte des objectifs PK/PD dans les populations à forte variabilité pharmacocinétique. L'utilisation de dose comparable pourrait donc être envisagée lors de futures études dans la population dialysée chronique, accompagnée d'une surveillance accrue des effets indésirables.

Sur l'ensemble des variables étudiées, nous avons retrouvés un impact de la posologie en mg/kg et de la prise de poids inter dialytique sur l'atteinte de l'objectif PK/PD chez les patients traités par gentamicine. Le nombre insuffisant de patients expliquent surement l'absence d'impact des variables étudiées sur l'objectif PK/PD pour l'amikacine. Une prise de poids inter-dialytique faible était observée chez les patients présentant un $QI > 8$ (-0,2 kg), alors que les patients n'atteignant pas cet objectif présentaient une prise de poids médiane de 1,1 kg entre chaque dialyse. Ces résultats sont en faveur d'un impact de la balance hydrique sur l'atteinte de l'objectif PK/PD, les patients présentant une prise de poids inter-dialytique plus importante étant ceux présentant une surcharge hydrosodée plus importante avant la séance de dialyse modifiant potentiellement leur volume de distribution, ainsi responsable d'une concentration plasmatique plus faible. Cette notion de balance hydrique a également été évaluée comme un facteur de risque d'inefficacité par De Montmollin *et al.* qui conseillaient l'utilisation d'une posologie supérieure chez les patients ayant une balance hydrique positive [19]. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation du poids réel et non du poids euvolémiq (sec) pour calculer la dose initiale d'aminosides. Dans notre étude, l'utilisation du poids sec

est sûrement un facteur supplémentaire permettant d'expliquer une faible atteinte de l'objectif PK/PD [19,20].

Nous présentons ici les résultats d'une étude rétrospective et cela représente une de ses limites. De plus, un biais de sélection est probable compte tenu du caractère monocentrique de l'étude et de la petite taille de l'échantillon (47 patients). Il serait intéressant de réaliser un travail sur un échantillon plus important de patients et dans différents services de dialyse afin de confirmer les résultats suscités. De par le caractère rétrospectif de l'étude, les données d'efficacité cliniques n'ont pu être obtenues. En effet, certaines études suggèrent que même si l'objectif PK/PD n'est pas atteint, la synergie des aminosides avec d'autres classes antibiotiques telles que les bêtalactamines ou les glycopeptides permet d'atteindre une efficacité clinique [22]. De plus, les données de tolérance des aminosides n'ont pas été recueillies. Si la néphrototoxicité d'un traitement médicamenteux n'a pas réellement de relevance clinique chez des patients traités pour une insuffisance rénale terminale dialysée, des données d'ototoxicité auraient été pertinentes pour évaluer les posologies utilisées dans notre cohorte de patients. Enfin, les données de CMI mesurées n'étaient pas disponibles dans notre étude. Ces données auraient permis d'affiner le calcul des QI et d'évaluer au plus juste l'atteinte de l'objectif PK/PD. Cependant, ces données sont rarement disponibles en clinique et le travail présenté reflète la pratique quotidienne de prise en charge des patients dialysés chroniques.

Conclusion :

Cette étude avait pour but de vérifier l'atteinte de l'objectif PK/PD chez le patient dialysé chronique lors de l'administration de doses élevées d'aminosides durant les 30 premières minutes de dialyse. Il apparaît que sur notre échantillon l'objectif PK/PD était atteint dans seulement 16.3% des cas. Un sous-dosage est source d'échec thérapeutique mais également de développement de souches bactériennes résistantes. Cela remet en question les posologies d'aminosides utilisés chez les patients dialysés chroniques et souligne l'importance du délai à respecter entre l'administration et le début de la dialyse. De plus nos résultats suggèrent l'utilisation de doses plus élevées afin d'atteindre l'objectif PK/PD, telles que celles utilisées chez les patients en réanimation à savoir 30 mg/kg d'amikacine ou 8 mg/kg de gentamicine [23], et l'utilisation du poids réel en début de dialyse comme base de calcul de la posologie. Des études supplémentaires paraissent donc nécessaires pour évaluer l'impact clinique que pourraient avoir l'utilisation de ces très fortes doses d'aminosides chez les patients dialysés chroniques, en surveillant la tolérance de ces traitements.

Conflit d'intérêt : aucun

Bibliographie :

- [1] Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) - Rapport annuel 2015, https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf (consulté le 03/03/2019)
- [2] Beaudreuil S, Hebibi H, Charpentier B, Durrbachr A. Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. *Réanimation*. 2008; 17(3):233-241
- [3] Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58:1758-64
- [4] Moore RD, Lieteman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987 Jan, 155 (1):93-9
- [5] Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Mar; 43(3):623-9.
- [6] Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Jul; 31(7):1054-60

[7] Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest*. 1999 Mar;115(3 Suppl):19S-23S.

[8] Rapport ANSM Mars 2011 : "Bon usage des aminosides administrés par voie injectable gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine - Mise au point", <http://ansm.sante.fr/> (consulté le 05/03/2019).

[9] Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, *et al.* *Drug Prescribing in Renal Failure* 5th ed. Philadelphia, PA, American College of Physicians, 2007

[10] Matsuo H, Hayashi J, Ono K, Andoh K, Andoh Y, Sano Y *et al.* Administration of aminoglycosides to hemodialysis patients immediately before dialysis: a new dosing modality. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Dec; 41(12):2597-601

[11] Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 355-61.

[12] Dang L, Duffull S. Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(6): 662-73.

[13] Teigen MM, Duffull S, Dang L, Johnson DW. Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(11): 1259-67.

[14] O'Shea S, Duffull S, Johnson DW. Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post dialysis dosing appropriate ? *Semin Dial* 2009; 22(3): 225-30.

[15] Zhuang L, He Y, Xia H, Liu Y, Sy SK, Derendorf H. Gentamicin dosing strategy in patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis: evaluation using a semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr; 71(4):1012-21.

[16] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), MIC and zone diameter distributions and ECOFFs, <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/> (consulté le 23/01/2019)

[17] Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A. Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2): 977-82

[18] Allou N, Allyn J, Levy Y, Bouteau A, Caujolle M, Delmas B *et al.* Assessment of the National French recommendations regarding the dosing regimen of 8mg/kg of gentamicin in patients hospitalised in intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Oct; 35(5):331-335

[19] De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, *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 Jul; 40(7):998-1005

[20] Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B *et al.* Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010; 14(2):R53.

[21] Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, *et al.* Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Aug; 38(2):146-51

[22] Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G *et al.* Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentration. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jul; 46(1):21-7

[23] Bouras M, Le Floch R, Asehnoune K, Roquilly A. Administration des antibiotiques en réanimation, Congrès d'actualisation SFAR 2017, <https://sfar.org/wp-content/uploads/2017/10/Roquilly-Administration-des-antibiotiques-en-reanimation.pdf>

(consulté le 04/03/2019)

Tableau 1 : Description de la population étudiée

	Amikacine	Gentamicine
Données démographiques		
Patients (n)	24	23
Prélèvements (n)	57	47
Age (années)	69 [19-86]	72 [27-88]
Sexe ratio (H/F)	1,7 (15/9)	1,3 (13/10)
Poids sec (kg)	66,0 [42-126]	70,5 [48,5-104,5]
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$)	512 [152-1016]	598 [214-1345]
Diurèse résiduelle (O/N)	62,5 % (15/24)	43,5% (10/23)
Débit dialyse (ml/min)	300 [250-350]	300 [200-350]
Technique de dialyse		
Hémodialyse (HD)	14	14
Hémodiafiltration (HDF)	9	9
Hémofiltration (HF)	1	-
Antibiothérapie complémentaire		
Vancomycine	5	13
Pipéracilline/Tazobactam	3	2
Ceftazidime	5	-
Ceftriaxone	2	2
Ciprofloxacine	3	-
Imipénème	2	-

Données : médianes [minimum-maximum] ou fréquences

Tableau 2 : Infections et documentation bactériologique dans la population étudiée

	Amikacine	Gentamicine
Type d'infection (n)		
Infection sur cathéter	6	7
Infection urinaire	7	2
Bactériémie	1	6
Endocardite	1	5
Pyélonéphrite	3	-
Autre	6	3
Bactérie en cause (n)		
Infection documentée	23	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	1
<i>Escherichia coli</i>	4	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2
Autre	6	6
Infection non documentée	1	5

Tableau 3 : Posologies, concentration et quotients inhibiteur observés.

	Amikacine	Gentamicine
	n = 57	n = 47
Dose poids (mg/kg)	23,8 [10,6 -33,3]	5,0 [1,9-7,2]
Cmax (mg/l)	38,4 [15,6-113,3]	10,8 [3,5-25,5]
ECOFF (mg/l)	8	2 [0,5-4]
QI (Cmax/ECOFF)	4,8 [1,9-14,2]	4,0 [0,8-21,2]
QI >8	19,3% (11/57)	12,7% (6/47)

Données : médianes [minimum-maximum] ou fréquences

Tableau 4 : Impact des variables étudiées sur l'atteinte de l'objectif PK/PD

Variables	Amikacine			Gentamicine		
	QI <8	QI >8	<i>p value</i>	QI <8	QI >8	<i>p value</i>
Age (années)	68 [19-86]	70 [50-84]	0,844	52 [27-88]	78 [27-83]	0,137
Sexe (H/F)	1,5 (28/18)	1,2 (6/5)	0,956	2,4 (29/12)	0,5 (2/4)	0,184
Poids sec (kg)	63,5 [41,0-126,0]	63,0 [48,0-126,0]	1,000	66,5 [48,5-104,5]	70,5 [48,5-76,5]	0,624
Dose poids (mg/kg)	23,7 [10,5-33,4]	25,0 [16,9-31,3]	0,070	5,0 [1,9-7,2]	6,4 [5,0-7,2]	0,016
Créatinine sérique (µmol/l)	536 [152-964]	433 [334-1016]	0,546	607 [214-1345]	484 [233-686]	0,207
Prise de poids inter dialytique (kg)	2,1 [-0,2 – 4,9]	1,1 [0 – 2,1]	0,139	1 [-1 – 3,9]	-0,2 [-0,5 – 0,7]	0,034
Diurèse résiduelle (O/N)	60,8% (28/46)	82,0% (9/11)	0,341	29,2% (12/41)	33,3 % (2/6)	0,977
Technique de dialyse						
Hémodialyse	30	4	0,136	23	4	0,977
Hémodiafiltration	12	6		18	2	

Données : médianes [minimum-maximum] ou fréquences

Figure 1 : Corrélation entre la dose (mg/kg) et le quotient inhibiteur pour l'amikacine (a) et la gentamicine (b)

Figure 1a

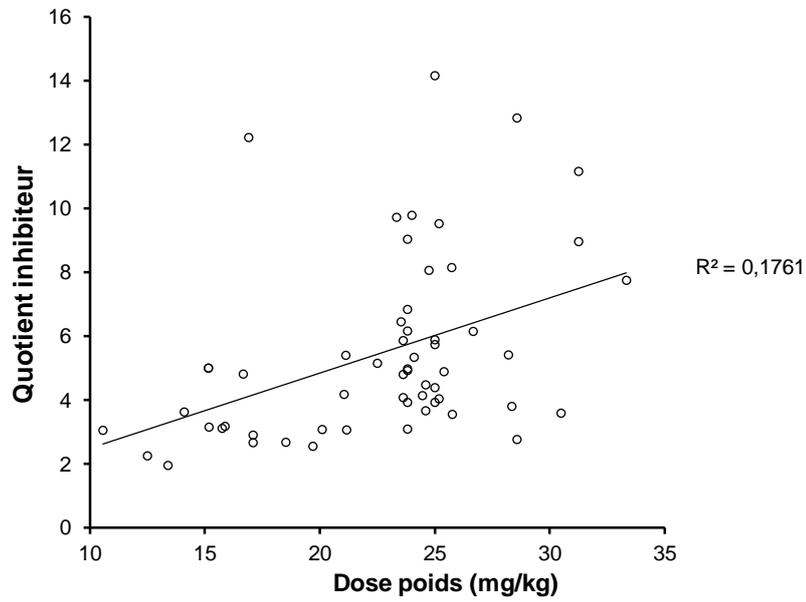
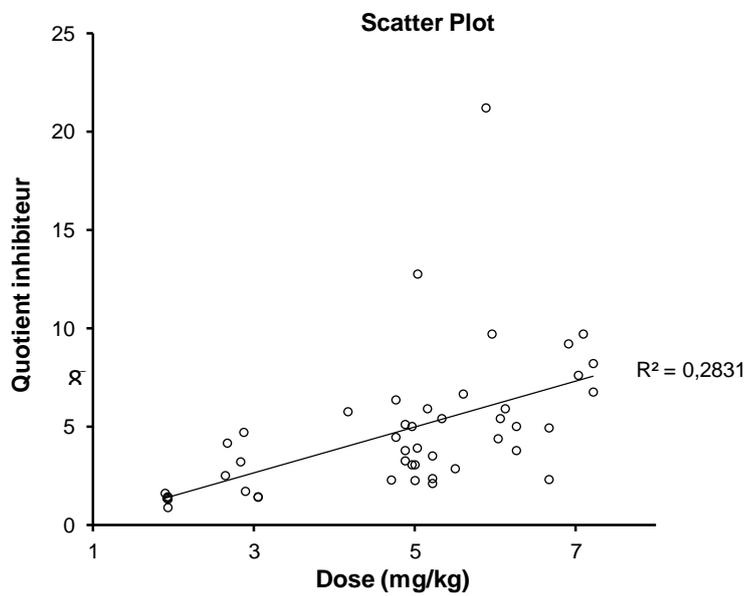


Figure 1b



3. DISCUSSION

3.1. Atteinte de l'objectif PK/PD

Les résultats de notre étude ont permis de montrer que l'administration d'une dose médiane de 5,0 mg/kg de gentamicine ou 23,8 mg/kg d'amikacine durant les 30 premières minutes de dialyse permettait d'atteindre un QI supérieur à 8 dans seulement 16,3 % des cas. Les concentrations sub-thérapeutiques observées peuvent être source d'échec clinique mais également d'émergence de souches bactériennes résistantes.

En comparaison avec la littérature, la proportion de patients n'atteignant pas les objectifs PK/PD dans notre étude est beaucoup plus importante que celle attendue. Selon les modèles de Dang et Teigen, 97% des patients atteignaient une $C_{max} > 8$ mg/l lors de l'administration de dose de gentamicine comprise entre 2,7 et 4,0 mg/kg, 1 à 2 heures avant la dialyse [13, 14]. Il est important de noter que cet objectif de concentration au pic est très bas en comparaison avec les recommandations récentes de l'ANSM ($C_{max} > 30$ mg/l pour une infection non documentée). Plus récemment, Veinstein et al. [43] ont montré qu'après l'administration d'une dose de 6 mg/kg de gentamicine 1 heure avant la dialyse chez 10 patients de réanimation ; la valeur moyenne de C_{max} retrouvée était de 31,0 mg/l et tous les patients atteignaient l'objectif $C_{max}/CMI > 10$. Dans notre étude, la forte proportion de patients sous-dosés peut être expliquée par le fait que l'administration d'aminosides était réalisée durant les 30 premières minutes de dialyse. En effet, Dang et al. suggèrent que le schéma d'administration idéal serait une injection de 0 à 4 heures avant la séance de dialyse [13]. Cependant en pratique, il est difficile de convoquer un patient 2 heures avant sa séance de dialyse pour l'injection de son antibiotique étant donné qu'il vient en moyenne déjà trois fois par semaine pour des séances de 4 heures de dialyse. Le service de soins a choisi de réaliser une administration en début de dialyse dans l'objectif d'améliorer les objectifs PK/PD et que cette modalité reste acceptable pour le patient.

Une autre explication des résultats de notre étude est probablement l'administration d'une dose très hétérogène d'aminosides (de 1,9 à 7,2 mg/kg pour la gentamicine et de 10,6 à 33,3 mg/kg pour l'amikacine). En effet une corrélation linéaire a été observée entre la dose en mg/kg, la concentration au pic et le QI. L'administration d'une posologie initiale homogène de 5 mg/kg pour la gentamicine et de 25 mg/kg pour l'amikacine aurait sûrement permis

d'améliorer l'atteinte des objectifs PK/PD dans notre étude. Une sensibilisation des cliniciens à la mise en place stricte du schéma d'administration pourrait permettre d'éviter certains sous-dosages. Cependant, nous observons à ces posologies une très grande variabilité des concentrations au pic et une proportion importante de patients pour lesquels les objectifs ne sont pas atteints. Une augmentation de dose permettrait donc d'atteindre dans une plus large proportion un QI optimal. De plus, les données de CMI mesurées n'étaient pas disponibles dans notre étude ; elles auraient permis d'affiner le calcul des QI et d'évaluer au plus juste l'atteinte de l'objectif PK/PD.

Dans ce contexte, des études d'administration d'aminosides à posologies élevées (≥ 7 mg/kg pour la gentamicine et ≥ 30 mg/kg pour l'amikacine) ont été menées, principalement chez les patients en réanimation ; il n'existe pas d'études de simulation chez le patient dialysé à fortes doses. Dans la population de réanimation, une augmentation du volume de distribution est habituellement observée, nécessitant une augmentation des posologies. Il a été observé que des posologies de 8 mg/kg pour la gentamicine et 30 mg/kg pour l'amikacine permettaient d'atteindre des $C_{max} > 30$ mg/l et > 60 mg/l respectivement chez 70 à 80% des patients [44-47]. De plus aucune augmentation de l'incidence de la néphrotoxicité n'a été retrouvée chez les patients traités par 30 mg/kg d'amikacine en comparaison avec l'utilisation de doses plus faibles [47]. Ces résultats confirment que des posologies supérieures d'aminosides permettent de maximiser l'atteinte des objectifs PK/PD dans les populations à forte variabilité pharmacocinétique [48]. L'utilisation de dose comparable pourrait donc être envisagée lors de futures études dans la population dialysée chronique, accompagnée d'une surveillance accrue des effets indésirables.

Sur l'ensemble des variables étudiées, nous avons retrouvés un impact de la posologie en mg/kg et de la prise de poids inter-dialytique sur l'atteinte de l'objectif PK/PD chez les patients traités par gentamicine. Les patients avec un QI > 8 présentaient une dose (mg/kg) médiane plus élevée et une prise de poids inter-dialytique plus faible que les patients sous-dosés (6,4 vs 5,0 mg/kg, $p=0,016$ et -0,2 vs 1,0 kg, $p=0,034$). Ces résultats sont en faveur d'un impact de la prise de poids inter-dialytique sur l'atteinte de l'objectif PK/PD, également évaluée un comme facteur d'inefficacité dans une étude chez des patients de réanimation (balance hydrique positive) [45]. Il est recommandé d'augmenter les doses chez ces patients qui présentent un volume de distribution augmenté par surcharge hydrosodée, ainsi responsable d'une concentration plasmatique maximale plus faible. Le poids réel et non le

poids euvoémique devra servir comme base de calcul à la posologie d'aminosides. Concernant l'amikacine, on retrouve seulement une tendance à un impact de la posologie sur l'atteinte de l'objectif PK/PD ($p=0,070$). Le nombre insuffisant de patients expliquent sûrement ces résultats.

Aucun impact de la diurèse résiduelle n'a été observé sur l'atteinte de l'objectif PK/PD. Cela peut venir du fait que les échantillons dans les deux groupes étaient insuffisants ou que la diurèse a été considérée comme une variable qualitative (diurèse résiduelle présente/absente) et non comme une variable quantitative (données non disponibles).

La limite principale de ce travail est l'absence de données cliniques ; notre étude rétrospective s'est basée sur des considérations PK/PD et nos résultats n'ont pas pu être corrélé à l'efficacité clinique réelle ni à la tolérance de ces traitements. En effet, certaines études suggèrent que même si l'objectif PK/PD n'est pas atteint, la synergie des aminosides avec d'autres classes antibiotiques telles que les bêtaactamines ou les glycopeptides permet d'atteindre une efficacité clinique [49].

3.2 Modélisation pharmacocinétique de population

Nous présentons dans ce travail un modèle pharmacocinétique de population de la gentamicine et l'amikacine chez le patient dialysé chronique. Cependant, à la différence des autres études de la littérature, le modèle retenu ne permet pas de distinguer la clairance du médicament pendant la dialyse et la clairance du médicament inter-dialytique. Ces résultats sont probablement dus au mode de recueil des données de concentration. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective et les concentrations observées sont issues du STP, réalisé en routine clinique. En l'absence de données de concentrations pendant la phase inter-dialytique, il est difficile d'estimer de manière distinctes les deux clairances. Seule une étude prospective avec un choix des temps de prélèvement adéquat permettraient de correctement estimer les différentes clairances de ces médicaments. .

Nous avons néanmoins décidé de réaliser des simulations de doses à partir du modèle pharmacocinétique afin de documenter l'atteinte des objectifs PK/PD en fonction de différentes doses d'amikacine et de gentamicine testées. Le deuxième objectif était de modéliser l'élimination afin de pouvoir anticiper une réadministration d'aminosides en fonction de la concentration résiduelle de fin de dialyse précédente.

On observe que les concentrations au pic obtenues à l'aide de ces simulations sont inférieures aux recommandations récentes de l'ANSM (Cmax entre 60-80 mg/l pour l'amikacine et 30-40 mg/l pour la gentamicine), même aux posologies les plus élevées testées (30 mg/kg et 9 mg/kg respectivement). La pharmacocinétique des aminosides étant linéaire, il faudrait donc augmenter les posologies pour avoir un pic efficace dans le cadre d'une infection non documentée. Néanmoins, on observe également que les concentrations résiduelles sont toujours au-dessus du seuil de toxicité (Cmin < 2,5 mg/l pour l'amikacine et < 0,5 mg/l pour la gentamicine) au début de la 3^{ème} dialyse (T92h) ce qui ne permettrait pas de réadministrer le médicament. Ces résultats posent donc question vis-à-vis de la tolérance de ces doses élevées. Cependant, l'optimisation d'un traitement par aminosides repose en premier lieu sur son efficacité et donc sur l'atteinte d'une concentration au pic dans les valeurs recommandées. Les résultats présentés suggère donc l'utilisation d'une dose encore plus élevée que celles testées afin d'obtenir un traitement efficace. Cette augmentation de posologie devrait s'accompagner d'une surveillance étroite de la tolérance de ces doses élevées d'aminosides.

Au final, il apparait que d'autres études notamment prospectives sont nécessaires pour mieux caractériser la variabilité des paramètres pharmacocinétiques des aminosides chez les patients dialysés chroniques et pour identifier précisément l'impact de cette variabilité sur l'efficacité d'un traitement par aminosides dans cette population.

4 . CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'utilisation de posologies à 25 mg/kg d'amikacine et 5 mg/kg de gentamicine, calculées à partir du poids euvolémiq ue et administrées en début de dialyse, permet d'atteindre les objectifs PK/PD d'un quotient inhibiteur supérieur à 8 dans seulement 16,3% des cas. Les simulations réalisées à partir d'un modèle pharmacocinétique de population montrent également la difficulté d'atteindre les objectifs de concentrations recommandés par l'ANSM ($C_{max} > 60$ mg/kg pour l'amikacine et > 30 mg/kg pour la gentamicine) même avec des doses jusqu'à 30 mg/kg et 9 mg/kg respectivement. De plus, la modélisation retrouve des concentrations résiduelles en début de 3^{ème} dialyse (T92h) encore supérieures au seuil de non toxicité ($C_{min} < 2,5$ mg/kg pour l'amikacine et $< 0,5$ mg/kg pour la gentamicine) ne permettant pas de réadministration ; et posant donc question vis-à-vis de la tolérance de ces doses élevées.

Ces deux travaux reflètent la difficulté d'optimisation des posologies d'aminosides dans cette population de patients dialysés chroniques. L'optimisation d'un traitement par aminosides repose en premier lieu sur son efficacité et donc sur l'atteinte d'une concentration au pic dans les valeurs recommandées. Les résultats présentés suggèrent donc l'utilisation d'une dose encore plus élevée que celles testées afin d'obtenir un traitement efficace. Cette augmentation de posologie devrait s'accompagner d'une surveillance étroite de la tolérance de ces doses élevées d'aminosides.

Au final, il apparait que d'autres études notamment prospectives sont nécessaires afin d'évaluer si l'utilisation de doses encore plus élevées d'aminosides, calculées à partir du poids réel, permettraient d'atteindre les objectifs PK/PD d'un $QI > 8$ et corrélés ces résultats aux données cliniques et de toxicité. De plus, seule une étude prospective avec un choix des temps de prélèvement adéquat permettrait de correctement estimer les différentes clairances de ces médicaments chez le patient dialysé afin de pouvoir modéliser l'élimination et anticiper une réadministration d'aminosides en fonction de la concentration résiduelle de fin de dialyse précédente.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie - Rapport annuel 2015, https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf (consulté le 03/03/2019)
- [2] Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58:1758-64
- [3] Beaudreuil S, Hebibi H, Charpentier B, Durrbachr A. Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. *Réanimation*. 2008;17(3):233-241
- [4] Roberts JA et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509
- [5] Moore RD, Lieteman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987 Jan, 155 (1):93-9
- [6] Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Mar;43(3):623-9.
- [7] Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Jul;31(7):1054-60
- [8] Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest*. 1999 Mar;115(3 Suppl):19S-23S.
- [9] Rapport ANSM Mars 2011 : "Bon usage des aminosides administrés par voie injectable gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine - Mise au point", <http://ansm.sante.fr/> (consulté le 05/03/2019).

- [10] Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al : Drug Prescribing in Renal Failure 5th ed. Philadelphia, PA, American College of Physicians, 2007
- [11] Matsuo H, Hayashi J, Ono K, Andoh K, Andoh Y, Sano Y, Saruki K, Tanaka J, Yamashita M, Nakamura K, Kubo K. Administration of aminoglycosides to hemodialysis patients immediately before dialysis: a new dosing modality. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Dec;41(12):2597-601
- [12] Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 355-61.
- [13] Dang L, Duffull S. Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(6): 662-73.
- [14] Teigen MM, Duffull S, Dang L, Johnson DW. Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(11): 1259-67.
- [15] O'Shea S, Duffull S, Johnson DW. Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post dialysis dosing appropriate ? *Semin Dial* 2009; 22(3): 225-30.
- [16] Zhuang L, He Y, Xia H, Liu Y, Sy SK, Derendorf H. Gentamicin dosing strategy in patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis: evaluation using a semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1012-21.
- [17] Mathews A, Bailie GR. Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services. *J Clin Pharm Ther.* 1987 Oct;12(5):273-91.

- [18] Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1998 Jul;27(1):23-7.
- [19] Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Dec;28(6):596-603.
- [20] Drgona L, Paul M, Bucaneve G et al. The need for aminoglycosides in combination with β -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 2007;43(Suppl 5):13-22.
- [21] Paul M, Benury-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. Betalactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004 ; 328:668–672
- [22] Paul M, Silbiger L, Grozinsky S, et al. Betalactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1):CD003344
- [23] Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to Gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3590–3596
- [24] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413
- [25] Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, Bernard E, Lapalus P. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Apr;34(4):614-21.
- [26] Zhanel GG, Hoban DJ, Harding GK. The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP*. 1991 Feb;25(2):153-63.

- [27] Buxbaum A, Georgopoulos A. Postantibiotic effect of ceftriaxone and gentamicin alone and in combination on *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus viridans*. *Infection*. 1996 Nov-Dec;24(6):459-64.
- [28] Fantin B, Leggett J, Ebert S, Craig WA. Correlation between in vitro and in vivo activity of antimicrobial agents against gram-negative bacilli in a murine infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Jul;35(7):1413-22.
- [29] Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG. First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:117–123
- [30] Chandrakanth RK, Raju S, Patil SA. Aminoglycosides-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Curr Microbiol* 2008; 56:558–562
- [31] Duszynska et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit. Care Lond. Engl.* 2013; 17 : R165.
- [32] Bartal C et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides : a controlled trial. *Am J. Med.* 2003; 114 : 194-198.
- [33] Hanberger H et al. Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis.* 2013 Mar;45(3):161-75.
- [34] Picard W et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7468-74.
- [35] Mueller EW, Boucher BA. The use of extended-interval aminoglycoside dosing strategies for the treatment of moderate-to-severe infections encountered in critically ill surgical patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Dec;10(6):563-70

[36] McGrath BJ, Lamp KC, Rybak MJ. Pharmacodynamic effects of extended dosing intervals of imipenem alone and in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Sep;37(9):1931-7.

[37] Site EUCAST <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/> (consulté le 23/01/2019)

[38] Lautrette A, Coudoré F, Souweine B. Principes de l'adaptation posologique des antibiotiques lors d'une épuration extrarénale en réanimation. *Réanimation* juin 2010 ; 19(4): 339-346

[39] Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Sep;17(5):392-403.

[40] Gailiunas P Jr Dominguez-Moreno M, Lazarus M, Lowrie EG, Gottlieb MN, Merrill JP. Vestibular toxicity of gentamicin. Incidence in patients receiving long-term hemodialysis therapy. *Arch Intern Med.* 1978 Nov;138(11):1621-4

[41] Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramssohn R, Yarovoy I, Gersch E, Averbukh Z, Weissgarten J. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):359-63.

[42] Kamel Mohamed OH1, Wahba IM, Watnick S, Earle SB, Bennett WM, Ayres JW, et al. Administration of tobramycin in the beginning of the hemodialysis session: a novel intradialytic dosing regimen. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;2(4):694-9

[43] Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A. Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2): 977-82

[44] Allou N, Allyn J, Levy Y, Bouteau A, Caujolle M, Delmas B et al. Assessment of the National French recommendations regarding the dosing regimen of 8mg/kg of gentamicin in patients hospitalised in intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Oct;35(5):331-335

- [45] De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, 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 Jul;40(7):998-1005
- [46] Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(2):R53.
- [47] Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Aug;38(2):146-51
- [48] Bouras M, Le Floch R, Asehnoune K, Roquilly A. Administration des antibiotiques en réanimation, Congrès d'actualisation SFAR 2017, <https://sfar.org/wp-content/uploads/2017/10/Roquilly-Administration-des-antibiotiques-en-reanimation.pdf>
- [49] Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentration. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jul;46(1):21-7

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.