

Comment utiliser les aminosides en réanimation

How to Use Aminoglycosides in the Intensive Care Unit

A. Boyer · B. Clouzeau · F. M'zali · M. Kann · D. Gruson-Vescovali

Reçu le 15 décembre 2014 ; accepté le 21 mars 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'administration des aminoglycosides (AG) chez les patients en choc septique doit respecter une haute dose unique quotidienne (7-9 mg/kg de gentamicine/tobramycine et 25-30 mg/kg d'amikacine) en perfusion de 30 minutes et pour une durée <5 jours. Le poids réel actuel est utilisé, sauf chez les obèses. Leur administration n'est pas aisée chez les patients en choc septique du fait de l'extrême variabilité intra- et interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques : le volume de distribution est souvent augmenté, alors que la constante d'élimination peut être abaissée ou augmentée. Le cas particulier des patients en épuration rénale continue ou discontinue est décrit dans cette revue. Sur le plan pharmacodynamique, l'objectif est d'obtenir un rapport pic/CMI à 8-10 : cet objectif de pic est essentiellement théorique, la CMI bactérienne n'étant souvent obtenue qu'après la fin du traitement AG. Plusieurs schémas de monitoring ont été testés en réanimation, du simple ajustement linéaire des doses selon le dosage sérique pic/vallée, jusqu'aux modèles pharmacologiques de type bayésiens, en passant par l'utilisation de normogrammes ou de méthodes pharmacologiques reposant sur un ou plusieurs dosages intermédiaires. La traduction clinique de ces différents monitorages est incertaine. Par contre, les modèles les plus complexes pourraient diminuer la néphrotoxicité. Mais en réanimation, l'urgence des soins et la charge de travail sont des obstacles à leur application. L'ajustement linéaire des doses selon le

dosage des pics et vallées reste donc de mise. L'ensemble de ces mesures a permis une décroissance de la néphrotoxicité ces dernières années, y compris dans le choc septique.

Mots clés Aminoglycoside · Néphrotoxicité · Choc septique

Abstract The aminoglycosides (AG) schedule of administration in patients with septic shock consists in a high dose once daily (7-9 mg/kg of gentamicin/tobramycin; 25-30 mg/kg of amikacine) in a 30 minutes infusion and for a maximum of 5 days. The total body weight must be used except for obese patients. AG administration in critically ill septic patients is complicated by an extreme inter- and intra-individual variability in drug pharmacokinetic characteristics: the volume of distribution is frequently increased, while the elimination constant can be either increased or decreased. The case for patients needing continuous or discontinuous renal replacement therapy is addressed in this review. The Cmax objective is 8-10 fold the MIC then taper the dose as soon as the MIC has been provided, which unfortunately often takes longer than the AG-treatment duration. Several therapeutic drug monitoring (TDM) options have been proposed in critically ill patients: simple linear dose adjustment according to AG serum concentration to nomograms, other pharmacological method based on the determination of intermediate AG assay before Cmin, and Bayesian methods. The translation of these complex TDM methods into better clinical outcomes remains uncertain but these programs could reduce AG-associated NT in patients with septic shock. Therefore, the questions of the possible application of TDM to ICU setting remain unanswered. Indeed, high workload, often in situation of emergency, is a substantial obstacle to a sophisticated optimized AG administration. A simple linear adjustment of AG doses is recommended so far. All these recommendations have led to a global decrease of AG nephrotoxicity for the last decades.

Keywords Aminoglycosides · Nephrotoxicity · Septic shock

A. Boyer (✉) · B. Clouzeau · D. Gruson-Vescovali
Service de réanimation médicale, CHU Bordeaux,
hôpital Pellegrin, place Amélie Raba Léon,
F-33076 Bordeaux cedex, France
e-mail : alexandre.boyer@chu-bordeaux.fr

A. Boyer
Université de Bordeaux, INSERM U657,
pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits
de santé sur les populations, F-33000 Bordeaux cedex, France

F. M'zali · M. Kann · D. Gruson-Vescovali
Université de Bordeaux, UMR CNRS 5234,
microbiologie cellulaire et moléculaire et pathogénicité,
F-33000 Bordeaux cedex, France

Introduction

En réanimation, beaucoup de contraintes d'origines variées pèsent sur la décision antibiotique (ATB). Il est maintenant clairement démontré que le caractère approprié de l'antibiothérapie est un des éléments majeurs du pronostic de ces patients. Or, l'importante circulation des bactéries entre les hôpitaux et la communauté rend cet objectif plus difficile à atteindre. De plus, il faut éviter d'utiliser des classes d'ATB favorisant l'émergence de résistances, ou au moins garder des ATB à large spectre en réserve au cas où des modifications rapides de l'écologie surviendraient et alors même que le développement de nouveaux ATB par les firmes pharmaceutiques diminue [1]. Enfin, les contraintes économiques pesant sur les hôpitaux sont telles que tout choix thérapeutique doit être pensé en fonction du principe de justice redistributive [2]. Nous commencerons cette revue en voyant pourquoi le choix des aminoglycosides (AG) est à tous ces égards un choix judicieux.

Une fois le choix des AG fait, le réanimateur clinicien est confronté à un mode d'administration intraveineux très délicat (l'administration en aérosol ou intrathécale ne sera pas traitée dans cette revue). Outre le respect des règles pharmacodynamiques (PD) propres à chaque famille, il doit adapter son schéma d'administration à une pharmacocinétique (PK) très perturbée chez les patients de réanimation. L'optimisation PK/PD est donc indispensable initialement pour améliorer l'efficacité (ex : synergie PD de l'association β lactamines [BL]-AG), mais aussi à la réception de la CMI de la bactérie pour affiner la dose ATB ou limiter la repousse bactérienne, puis pour limiter la toxicité éventuelle de l'ATB. Enfin, l'analyse du profil PK/PD pourra permettre l'interprétation de certains échecs d'un traitement ATB. À ces différents titres, l'optimisation PK/PD fait partie des recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign*. Nous verrons dans la suite de cette revue les caractéristiques PK/PD des AG et les différentes façons d'optimiser leur administration et leur monitoring.

De bonnes raisons de privilégier les aminoglycosides

Spectre large

Les AG ont un spectre d'activité large, qui inclut à la fois les bacilles Gram-négatifs (BGN) et les Cocci Gram-positifs (CGP). L'élargissement du spectre qui en résulte permet d'augmenter le pourcentage d'adéquation de l'antibiothérapie empirique de 15 à 20 % quand on le compare avec un traitement par BL seules [3]. De plus, particulièrement en réanimation, les modifications du traitement antibactérien empirique ou l'addition d'un nouvel antibactérien survien-

nent moins souvent avec une bithérapie BL-AG qu'avec une monothérapie BL [4].

Efficacité fortement suggérée

Une synergie in vitro avec les BL a été observée sur la plupart des BGN et CGP et ils ont également démontré un effet post-antibiotique. L'obtention des objectifs PK/PD des AG en bithérapie avec un autre ATB chez des patients en sepsis grave a également démontré son efficacité clinique et bactériologique [5]. Alors que la synergie avec les BL n'avait pas montré de réduction de la mortalité dans les endocardites à CGP ou les sepsis à BGN, du moins dans des groupes de patients peu sévères [6], une baisse de la mortalité a été récemment rapportée dans une méta-analyse qui comparait une bithérapie BL-AG à une monothérapie BL chez les patients en choc septique [7]. Des données comparables ont été observées chez des patients neutropéniques ou en choc [8].

Résistance stable

La résistance bactérienne aux aminosides à l'échelle individuelle ou globale reste stable malgré de nombreuses années d'utilisation [9], même si des données récentes sur l'impact d'une décontamination digestive contenant un AG montrent que ce risque n'est pas écarté [10]. Ainsi, les AG restent l'une des thérapies disponibles contre les bactéries multirésistantes [11], ce qui peut permettre d'économiser des pressions ATB actuellement plus urgentes comme les carbapénèmes [12].

Coût faible

Dans notre institution, le prix journalier (dose unique) pour un patient de 70 kg d'un traitement par AG varie de 2,7 € pour la gentamicine (8 mg/kg), à 8,3 € pour la tobramycine (8 mg/kg) et 7,5 € pour l'amikacine (25 mg/kg). Il faut y ajouter le prix des dosages qui, par exemple encore dans notre institution, s'élève à 19 € le dosage.

Rappel des caractéristiques PK/PD des AG

PK/volume de distribution (Vd)

Les AG sont des ATB hydrophiles avec faible liaison aux protéines, donc peu influencés par le taux d'albumine sérique. Dans l'étude de Rea et al., la variabilité individuelle du Vd des AG est de 41 % et est expliquée par une variabilité très importante de l'état hémodynamique et inflammatoire, influençant le degré de perméabilité capillaire [13]. Le gain de poids secondaire au remplissage et à l'hypoalbuminémie

consécutives a été associée à un Vd augmenté [13], ainsi que la cirrhose ou le degré d'insuffisance respiratoire [14]. À cause de l'augmentation du Vd, la cible est souvent manquée avec une dose normale d'AG chez les patients en choc septique [13]. De plus, le Vd des AG peut se normaliser pendant le séjour en réanimation en parallèle au traitement du sepsis, de telle façon que des doses ultérieures d'AG vont nécessiter d'être adaptées en continu chez de tels patients [15].

PK/constante d'élimination rénale (Ke)

Les AG sont éliminés principalement par le rein et sont donc soumis aux modifications de clairance rénale, très fréquentes en réanimation. Chez les patients en choc septique, le Ke peut être augmenté et ainsi les concentrations d'AG seront plus basses que la CMI pendant une fenêtre de temps supérieure à la durée de l'effet post-antibiotique [16]. Au contraire, le Ke peut être diminué en cas de clairance rénale altérée (35 à 45 % des patients ont une *acute kidney injury* [AKI] durant les 48 premières heures de leur séjour) [14]. Mais la clairance de la créatinine n'influence que la moitié du Ke des AG des patients en choc septique [17]. Jusqu'à 70 % du Ke peut être expliqué par des indices de sévérité tels que l'état hémodynamique, les paramètres ventilatoires (la présence d'une pression expiratoire positive peut diminuer le débit artériel rénal) [14] ou la réponse globale au stress physiologique [18].

PD

La vitesse de bactéricidie des AG est reliée principalement à leur concentration maximale ou pic. Cette relation n'est théoriquement pas plafonnée et, sachant que l'absorption rénale est limitée par un mécanisme de saturation des récepteurs, des doses importantes d'AG sont logiques. Un quotient inhibiteur (rapport pic/CMI) à 8 ou 10 permet à la fois d'obtenir une réponse clinique favorable, mais aussi de réduire la probabilité de sélectionner des mutants résistants [19-20]. Récemment une étude a rapporté une corrélation entre le taux de cure clinique et d'éradication bactérienne et le respect de l'objectif de $\text{Pic/CMI} > 8$, ainsi que la vitesse à laquelle cet objectif était atteint [5]. À un moindre degré, l'exposition globale aux AG reflétée par l'aire sous la courbe au-dessus de la CMI (ASC/CMI) est également intéressante et la cible proposée pour les patients de réanimation est entre 70 mg.h/L (seuil d'efficacité) et 120 mg.h/L (seuil de toxicité) [21]. De plus, les AG possèdent un excellent EPA, recherché à la phase initiale du traitement pour éviter la repousse bactérienne, alors que la plupart des BL n'ont pas cette qualité. Enfin, ils engendrent une résistance adaptative, qui est l'augmentation de la résistance à l'effet bactéricide au fur et à mesure que les injections se poursuivent.

Toxicité des AG chez les patients de réanimation

Néphrotoxicité (NT)

Incidence

Elle est difficile à évaluer correctement à cause des nombreux facteurs de confusion associés à l'insuffisance rénale aiguë. Chez les patients neutropéniques fébriles recevant des AG, le sepsis sévère est responsable de la grande majorité des insuffisances rénales aiguës selon un consensus rétrospectif de deux médecins [22]. En réanimation, le challenge est plus important encore, puisque l'insuffisance rénale aiguë peut avoir plusieurs autres causes (fonction rénale de base altérée, choc lui-même, cause spécifique du sepsis, nombreuses comorbidités dont la cirrhose, autres traitements néphrotoxiques, etc.). Elle est observée chez 5 à 14 % des patients recevant des AG [23]. À notre connaissance, une seule étude a évalué à 5 % le risque de NT attribué aux AG chez des patients de réanimation post-traumatique [24]. Quelle que soit la causalité exacte entre AG et NT, celle-ci diminue ces dernières années du fait d'une meilleure prise en compte des facteurs, à la fois de risque et protecteurs [23].

Facteurs de risque et protecteurs

Il existe de nombreux facteurs de risque de NT liée aux AG (Tableau 1). Les principaux facteurs de risque, en dehors de ceux liés au patient, sont la durée du traitement et l'administration pluriquotidienne. Il est important de noter qu'ils ont tous été évalués dans des populations larges de patients septiques et qu'ils ne s'appliquent pas automatiquement aux patients septiques graves. Dans une étude récente réalisée chez des patients en choc septique ou sepsis sévère non compliqués dans les trois premiers jours de nécrose tubulaire aiguë, aucun risque supplémentaire d'insuffisance rénale aiguë n'a été observé chez les patients recevant des AG aux doses actuellement recommandées en comparaison avec ceux qui n'en avaient pas reçu [25].

A contrario, la dose unique quotidienne (DUQ), en diminuant l'accumulation des aminosides dans le tissu rénal, peut se traduire par une diminution de la NT [26]. Cependant, ce régime d'administration n'influence pas la NT chez les patients traités pour endocardite [27], les patients avec neutropénie fébrile [28] ou les patients avec une altération de la fonction rénale antérieure [29]. La durée des AG est également associée à la NT et une durée < 7 jours diminue le risque de NT si l'AG est administré en DUQ [30]. La dose d'AG influence également indirectement le risque de NT en impactant la concentration résiduelle et l'ASC, tous deux facteurs de risque de néphrotoxicité des AG [20]. D'autres facteurs protecteurs ont été également récemment revus [31] : en

Tableau 1 Facteurs de risque de néphrotoxicité des aminoglycosides			
Patient	Troubles métaboliques	Traitement aminoside	Autres néphrotoxiques
Âge élevé	<i>Hypercalcémie</i>	Durée	Furosémide
Sexe féminin	<i>Acidose métabolique</i>	ASC haute	IEC
Diabète	<i>Hypomagnésémie</i>	Vallées hautes	<i>AINS</i>
Cirrhose	<i>Hypokaliémie</i>	Doses quotidiennes multiples	<i>Cisplatine</i>
Ascite	<i>Hyponatrémie</i>	Rythme circadien	<i>Cyclosporine</i>
Albuminémie basse		Une classe d'AG/d'autres classes	Produit de contraste iodé
Insuffisance rénale préexistante			Autres ATB
			vancomycine
			céphalosporines
			pipéracilline
			clindamycine
<i>Rein unique</i>			Amphotéricine B
Leucémie			

ASC : aire sous la courbe ; IEC : inhibiteur d'enzyme de conversion ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien. Les facteurs en gras dans le texte sont cités dans au moins deux méta-analyses par deux auteurs différents ; les facteurs en caractères romains dans le texte sont cités dans au moins une méta-analyse ; les facteurs en italique dans le texte sont cités sans références

bref, ils peuvent être classés en inhibiteurs de l'accumulation tubulaire des aminosides, qui se concentrent sur la machinerie d'endocytose de l'AG liée au système mégaline-cubiline (exemple : les statines), traitements protecteurs rénaux (les antioxydants et antiradicaux libres), traitements qui augmentent le débit sanguin rénal (les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de facteur activant les plaquettes) et d'autres encore. La grande majorité de ces études en est au stade préclinique et aucun de ces facteurs ne peut donc être recommandé.

Marqueurs biologiques

Il a été montré que la β 2-microglobuline, les cylindres urinaires [32] et la concentration en gentamicine dans les urines [33] augmentaient quelques jours avant la diminution de la clairance à la créatinine (CLcr). Une étude randomisée de patients de réanimation comparant deux schémas d'administration d'AG (administration unique quotidienne vs multiples quotidiennes) a montré que le N-acétyl- β -D-glucosaminidase et l'alanine-aminopeptidase étaient diminués dans le bras administration unique quotidienne [34]. Mais à ce jour et à notre connaissance, aucune étude évaluant l'impact d'un dosage de biomarqueurs comme prévention de la néphrotoxicité associée aux AG n'a été rapportée.

Ototoxicité (OT)

Même s'il y a moins de données en ce qui concerne l'OT, le lien entre profil pharmacocinétique de l'AG, par exemple son ASC, et OT a été suggéré [35]. Par contre, le lien entre

OT et NT n'est pas évident et la survenue de la NT n'engage pas forcément une OT associée [36]. Enfin, une étude récente chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés recevant des AG suggère que l'OT pourrait être réduite par le N-acétyl-cystéine [37].

Les recommandations courantes pour l'administration d'aminoglycosides

Recommandations générales

Dose et schéma d'administration

On doit d'abord souligner que les recommandations ont été essentiellement focalisées sur les patients septiques non sévères et que leur application aux patients en choc septique ou en sepsis sévère n'est pas toujours vérifiée [23]. Si le régime d'administration en dose unique quotidienne (DUQ) a été promu en raison de la réduction de néphrotoxicité chez les patients de réanimation avec la gentamicine [38] et la tobramycine [34], il est clair qu'un schéma d'administration des AG en haute dose unique quotidienne (HDUQ) devrait être maintenant préféré au vu des modifications PK des patients de réanimation [9]. Une dose de 7-9 mg/kg/jour de gentamicine/tobramycine ou 25-30 mg/kg/jour d'amikacine sur 30 minutes est donc actuellement recommandée [39]. À de telles doses, trouver le compromis idéal entre efficacité et toxicité est assez illusoire [9]. Cependant, en pratique, un traitement AG d'une durée courte, même en HDUQ chez des patients en sepsis sévère ou choc septique,

ne conduit pas à plus de complications néphrotoxiques [25]. Le site de l'infection devrait aussi probablement être pris en considération, le régime en HDUQ étant plus pertinent dans les infections pulmonaires, où les AG pénètrent mal. Cependant, différents schémas d'administration des AG n'ont pas été étudiés en fonction des différents sites et la recommandation d'HDUQ s'applique à la plupart d'entre eux [40].

Durée

Avec le régime d'administration en une forte DUQ, un maximum de cinq jours est recommandé, ceci en limitant l'utilisation concomitante de produits néphrotoxiques autres [40].

Monitoring

Chez les patients en sepsis grave, le monitoring des AG est probablement très important et l'optimisation qui en découle cruciale. Traditionnellement, un simple monitoring des concentrations plasmatiques d'AG au pic et à la vallée a été utilisé [40]. Dans leur hôpital, Zahar et al. ont suivi ces recommandations et ont montré une réduction de la NT associée aux AG [41].

Les dosages du pic sont futiles si la CMI aux AG est basse et certains auteurs les défendent uniquement chez les patients immunodéprimés, pour les patients recevant plus de dix jours d'AG ou pour les CMI de bactéries qui se classent entre 8 et 16 mg/l [42]. Les recommandations françaises récentes proposent de monitorer le pic seulement après la première injection d'AG chez les patients en sepsis sévère. Le pic doit être prélevé 30 minutes après la fin de la perfusion [43]. L'objectif de pic est aussi différent selon les recommandations, qui varient de 20-25 mg/l à 30-40 mg/l pour la gentamicine, la tobramycine ou la nétilmycine [43] et 60 mg/l pour l'amikacine [44]. L'obtention d'un premier pic adéquat est cruciale et s'avère délicate chez le patient en choc septique, vu les différents facteurs d'augmentation du Vd cités plus hauts [45-46]. Bien entendu, dès que la CMI a été obtenue (ce qui malheureusement prend parfois plus de temps que la durée même du traitement AG), les doses peuvent être adaptées.

Le monitoring de la vallée est plus consensuel. Certains auteurs recommandent de ne pas doser de vallée si Clcr > 60 ml/min et/ou si le traitement dure moins de cinq jours [43,47]. La spécificité des patients en sepsis sévère avec une fonction rénale fluctuante n'a été prise en compte, ni dans l'étude citée [47], ni dans les recommandations [43] et il faut probablement doser la vallée avant chaque injection ultérieure chez de tels patients [23]. Les objectifs de vallée sont <0,5 mg/l pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmycine et <2,5 mg/l pour l'amikacine [43].

Patients de réanimation obèses

Les obèses représentent jusqu'à 25 % des patients de réanimation [48]. N'utiliser que le poids total pour l'administration d'AG pourrait surestimer la dose et il a été proposé de compléter cette estimation par d'autres descripteurs du poids du patient, tel que le poids idéal. La dose est calculée selon la formule : poids d'administration en kilo = poids idéal + 0,4 (poids total – poids idéal). Récemment d'autres auteurs ont suggéré que le poids sec – *lean body weight* –, déduit du poids total, serait plus précis que le poids idéal pour atteindre les objectifs de pic chez les patients obèses ou au contraire très maigres [49]. Chez les patients obèses, les objectifs PK/PD sont inchangés, ce qui fait que la HDUQ reste recommandée, à moins que la fonction rénale ne soit altérée. Cela conduit automatiquement à un monitoring pour adaptation des doses.

Patients de réanimation nécessitant une épuration extra rénale (EER)

Une EER est réalisée chez 10 % des patients de réanimation [50]. Le traitement AG dans ce groupe de patients est différent selon que le patient présente une insuffisance rénale chronique déjà traitée par EER ou une insuffisance rénale aiguë nécessitant une EER urgente. Le risque d'ototoxicité prévaut pour les premiers, alors que la récupération de la fonction rénale à long terme est plus pertinente pour les seconds. Dans les deux cas, les objectifs en ce qui concerne l'efficacité et la toxicité restent identiques [51].

Épuration extrarénale discontinuée (EERdc)

Historiquement, il a été recommandé d'administrer les AG en post-dialyse chez les patients en EERdc, mais il était généralement recommandé d'utiliser une dose réduite de moitié [52]. Ces recommandations étaient toujours de mise dans les guides thérapeutiques, tels que le dictionnaire VIDAL en France « pour les patients nécessitant une hémodyalyse, administrer une dose de charge post-dialyse de 5 à 7,5 mg/kg d'amikacine puis monitorer la concentration sérique d'amikacine » ou la FDA aux États-Unis. Cependant, obtenir un pic adéquat d'AG est difficile avec de telles doses [51]. Plus récemment, une administration d'AG en pré-dialyse a été étudiée par plusieurs équipes. Parmi les résultats les plus notables, une baisse de l'ASC des AG de 40 % a été observée en administration pré- vs post-dialyse [53]. Dans une autre étude, en comparaison avec le protocole proposé par la FDA (1-1,7 mg/kg de gentamicine post-dialyse), une dose de 6 mg/kg sur 30 minutes suivie 30 minutes après d'une séance d'EERdc a permis d'atteindre la cible de pic [54]. Une dose en pré-dialyse d'AG semble donc être la plus adaptée aux objectifs actuels, permettant d'obtenir

des pics hauts avec une vallée et une ASC réduite permettant d'éviter une néphrotoxicité ultérieure.

Épuration extrarénale continue (EERc)

Durant l'EERc, quelles que soient d'ailleurs les techniques d'épuration (hémodialyse artérioveineuse continue, hémofiltration artérioveineuse continue, hémofiltration veineuse continue), la clairance des AG est principalement dépendante de l'adsorption de la membrane, du débit d'ultrafiltration et des modalités d'EERC (hémofiltration continue [55], hémodialyse continue [56] ou hémodiafiltration continue [57]). Déterminer quel pourcentage d'AG est épuré par EERc reste très difficile (18 à 50 % selon les différentes études). L'intervalle d'administration est donc hautement variable, de 18 à 60 heures [56]. Mais toutes ces données concernent des doses d'amikacine (10 mg/kg/j) et de gentamicine/tobramycine (1 à 3 mg/kg/j) très basses. Récemment, Roberts et al. ont rapporté qu'une dose de gentamicine de 6 mg/kg toutes les 48 heures chez des patients en sepsis sévère traités par une méthode d'hémodiafiltration quotidienne prolongée a permis d'atteindre à la fois des objectifs d'efficacité (pic/CMI ≥ 10 pour une CMI à 1 ou ASC > 70 mg.h/l) et de tolérance rénale (ASC < 120 mg.H/l et vallée adéquate) [58]. Pour d'autres auteurs il en va de même pour la tobramycine (6 mg/kg) et l'amikacine (15 à 20 mg/kg) [57,59]. Régler l'intervalle entre deux doses repose sur leur monitoring [57-58].

Une optimisation supplémentaire de leur monitoring est-elle souhaitable ?

Différents niveaux de monitoring existants

Le niveau de qualité de monitoring nécessaire à l'optimisation des AG a été l'objet de plusieurs travaux. Slaughter et Cappelletty [60] les ont classés en :

- pas de monitoring : ce qui correspond à la détermination simple empirique de la dose d'AG ;
- bas niveau : cela correspond au dosage de concentration sérique d'AG en routine pour un ajustement linéaire des doses, insuffisant pour certains, notamment en cas d'altération de la fonction rénale [61]. D'autres méthodes de même niveau ont été développées, tel que le normogramme de Hartford (basé sur le poids et Clcr) utilisé par différentes équipes de réanimation mais aucune équipe ne l'a validé sur des critères cliniques [16,62,63]. Par exemple, Buijk et al. ont montré que ces normogrammes échouaient à prédire de façon précise les intervalles d'administration chez 62 % des patients de réanimation [63]. Plus récemment, le traitement d'infections sévères

avec des CMI bactériennes à 2 mg/l a confirmé les limites d'utilisation des nomogrammes [64] ;

- haut niveau : cela correspond à l'utilisation d'un modèle pharmacologique permettant l'individualisation de chaque dose et nécessitant un dosage des AG dans l'intervalle entre pic et vallée. Le Vd est déduit du pic, alors que le timing de la réinjection d'AG est déduit du dosage intermédiaire. Cette méthode a été étudiée en réanimation [34]. La méthode de Sawchuk et Zaske est similaire, à ceci près qu'elle nécessite plusieurs dosages sériques pendant la phase post-distributive et s'est avérée très robuste malgré des valeurs de paramètres PK très extrêmes, comme celles des patients de réanimation [65]. Cependant, cette méthode n'est pas utilisée largement dans les réanimations, probablement à cause de la nécessité de réaliser plusieurs dosages. Enfin, à partir des années 1990, l'approche bayésienne, considérée comme une méthode de monitoring des AG de haut niveau, a été proposée pour des patients de réanimation [42] : cette approche repose sur des valeurs a priori d'une population de patients spécifiques et permet l'estimation des différents paramètres PK influençant la concentration sérique des AG. Elle requiert uniquement une concentration pour estimer correctement l'ajustement de doses d'AG a posteriori, ainsi que son intervalle de réadministration [61]. Cependant, la variabilité intra-individuelle très importante des patients en sepsis sévère nécessite que la population a priori soit une population de réanimation. Cette méthode, bien que rigoureuse, peut devenir futile dans un environnement clinique où la complexité des patients ne permet pas des ajustements appropriés en temps et en heure. La méthode de Sawchuk et Zaske ou les modèles bayésiens ont échoué à montrer l'amélioration des paramètres PK/PD en termes cliniques. En termes de néphrotoxicité, l'intérêt d'un monitoring plus poussé dépend du niveau préalable de néphrotoxicité des AG propre à chaque unité de réanimation, un seuil de 10 % ayant été calculé par méthode pharmaco-économique pour que ces méthodes lourdes se justifient sur le plan coût/efficacité [60].

Conclusion

En réanimation, vu la spécificité des patients, qui cumulent à la fois une sévérité préoccupante, des perturbations PK importantes et évolutives dans le temps et un risque d'émergence de résistance non négligeable, il est logique de prétendre à une optimisation des AG (Tableau 2). Si les doses et modalités d'administration des AG ont évolué ces dernières années, à ce jour pourtant, aucune méthode de monitoring thérapeutique des AG n'a réellement prouvé son efficacité à l'intérieur d'un service de réanimation. Vu la durée courte du

Tableau 2 Les dix points clés concernant les aminoglycosides (AG) chez le patient de réanimation en sepsis grave

<p>Bénéfice d'une bithérapie comprenant des AG dans les sepsis sévères / choc septique</p> <p>Sensibilité des bactéries aux AG de niveau globalement conservé</p> <p>Peu de néphrotoxicité imputable dans les conditions actuelles d'administration</p> <p>Concept de haute dose unique quotidienne (7-9 mg/kg gentamicine tobramycine ; 25-30 mg/kg amikacine)</p> <p>Monitoring simple (pic-vallée) aussi efficace que modèles pharmacologiques complexes</p> <p>Objectif de pic* : 30-40 mg/L gentamicine tobramycine et 60 mg/L amikacine</p> <p>* notamment premier pic</p> <p>Objectif de vallée : 0,5 mg/l gentamycine, tobramycine et 2,5 mg/l amikacine</p> <p>Durée maximale du traitement : cinq jours</p> <p>En épuration extrarénale discontinuée : administrer l'AG (perfusion de 30 minutes) une heure avant le début de la séance</p> <p>Chez le patient obèse : poids d'administration en kilo = poids idéal + 0,4 (poids total – poids idéal)</p>

traitement, un simple monitoring pic/vallée devrait suffire à guider ce traitement (l'obtention d'un premier pic adéquat est crucial) et paraît tout à fait réalisable dans un contexte où, nous autres réanimateurs, avons parfaitement pris l'habitude ces 20 dernières années de monitorer nos patients en matière hémodynamique et ventilatoire. La plupart des caractéristiques d'un service de réanimation (soins urgents, grosse charge de travail, plusieurs professionnels de la santé au lit du malade inclus dans le processus de soin) sont des facteurs de limitation du succès des méthodes plus complexes, à moins que la néphrotoxicité n'excède un seuil (restant à confirmer), au-delà duquel elles pourraient devenir d'un bon rapport coût/efficacité. Le plus important reste, en matière plus large de traitement antibiotique, de privilégier une coordination et un vrai travail d'équipe entre clinicien, pharmacologue et microbiologiste.

Liens d'intérêts : A. Boyer déclare avoir été orateur en 2014 pour MSD, et avoir perçu un remboursement de frais de congrès de la part de Pfizer.

Références

- Carlet J, Rambaud C, Pulcini C on behalf of WAAR, international section of the Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-résistantes (AC-de-BMR) (2012) WAAR (World Alliance against Antibiotic Resistance): Safeguarding antibiotics. *Antimicrob Resist Infect Control* 1:25
- Rosenbaum L, Lamas D (2012) Cents and sensitivity—teaching physicians to think about costs. *New Engl J Med* 367:99–101
- Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, et al (2007) *Pseudomonas aeruginosa* infections in the intensive care unit: can the adequacy of empirical beta-lactam antibiotic therapy be improved? *Int J Antimicrob Agents* 30:458–62.
- Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L (2011) Clinical implications of beta-lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents* 37: 491–503
- Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al (2013) Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 17:R165
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668
- Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010) A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 38:1651–64
- Martinez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, et al (2010) 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* 54:3590–6
- Drusano GL, Louie A (2011) Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 55:2528–31
- Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al (2014) Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:1429–37
- Hirsch EB, Tam VH (2010) Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 65:1119–25
- Park SH, Choi SM, Chang YK, et al (2014) The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 69:2848–56
- Rea RS, Capitano B (2007) Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 28:596–603
- Lugo G, Castaneda-Hernandez G (1997) Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacin in critically ill patients with sepsis. *Crit Care Med* 25:806–11
- Botha FJ, van der Bijl P, Seifart HI, Parkin DP (1996) Fluctuation of the volume of distribution of amikacin and its effect on once-daily dosage and clearance in a seriously ill patient. *Intensive Care Med* 22:443–6
- Barletta JF, Johnson SB, et al (2000) Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. *J Trauma* 49:869–72
- Hickling K, Begg E, Moore ML (1989) A prospective randomised trial comparing individualised pharmacokinetic dosage prediction for aminoglycosides with prediction based on estimated creatinine clearance in critically ill patients. *Intens Care Med* 15:233–7
- Tholl DA, Shikuma LR, Miller TQ, et al (1993) Physiologic response of stress and aminoglycoside clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 21:248–51

19. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, et al (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 623–9
20. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH (1997) Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 39:677–86
21. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al (1999) Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549–555
22. Hajkovicz KM, Post JJ (2011) Does aminoglycoside therapy cause significant acute kidney injury in febrile neutropenia? *Int J Antimicrob Agents* 37:78–81
23. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al (2013) Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk. *Drug safety* 36:217–30
24. Boucher BA, Coffey BC, Kuhl DA, et al (1990) Algorithm for assessing renal dysfunction risk in critically ill trauma patients receiving aminoglycosides. *Am J Surg* 160:473–80
25. Picard W, Bazin F, Clouzeau B, et al (2014) Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 58:7468–74
26. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J (1996) Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 312:338–45
27. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE (2009) Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis* 48:65–71
28. Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, Falagas ME (2011) Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 66:251–9
29. Matzke GR, Frye RF (1997) Drug administration in patients with renal insufficiency. Minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug safety* 16:205–31
30. Rougier F, Claude D, Maurin M, et al (2003) Aminoglycoside Nephrotoxicity: Modeling, Simulation, and Control. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1010–6
31. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al (2011) New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 79:33–45
32. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al (2003) Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* 114:194–8
33. Kirkpatrick CM, Duffull SB, Begg EJ, Frampton C (2003) The use of a change in gentamicin clearance as an early predictor of gentamicin-induced nephrotoxicity. *Ther Drug Monit* 25:623–30
34. Olsen KM, Rudis MI, Rebeck JA, et al (2004) Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 32:1678–82
35. Kirkpatrick CM, Duffull SB, Begg EJ (1997) Once-daily aminoglycoside therapy: potential ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 41:879–80
36. Verdel BM, van Puijenbroek EP, Souverein PC, et al (2008) Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions: a link through a predictive mechanistic commonality. *Drug safety* 31:877–88
37. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, et al (2007) Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 72:359–63
38. Beaucaire G (2000) Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally? *Clin Microbiol Infect* 6: 357–62
39. Matthaiou DK, De Waele J, Dimopoulos G (2014) What is new in the use of aminoglycosides in critically ill patients? *Intensive Care Med* 40:1553–5
40. Radigan EA, Gilchrist NA, Miller MA (2010) Management of aminoglycosides in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 25:327–42
41. Zahar JR, Rioux C, Girou E, et al (2006) Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 58:651–6
42. Tod M, Minozzi C, Beaucaire G, et al (1999) Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *J Antimicrob Chemother* 44:99–108
43. 2011) Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. *Www.wafssapsfr*
44. Potel GCJ, Jacqueline C, Navas D, et al (2006) Antibiotic dosages in intensive care unit: when and how should we ask for and perform tests? *Reanimation* 15:187–92
45. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H et al (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14:R53
46. De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, et al (2014) Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 40:998–1005
47. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al (1995) Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 39:650–5
48. Pieracci FM, Barie PS, Pomp A (2006) Critical care of the bariatric patient. *Crit Care Med* 34:1796–804
49. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS Jr (2011) Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 55:4006–11
50. Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, et al (2009) Evaluation of “loss” and “end stage renal disease” after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med* 35:2087–95
51. Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, et al (2008) Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:355–61
52. Aronoff GR BW, Berns JS, Brier ME, et al (2007) Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children. Philadelphia
53. Matsuo H, Hayashi J, Ono K, et al (1997) Administration of aminoglycosides to hemodialysis patients immediately before dialysis: a new dosing modality. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2597–601
54. Veinstein A, Venisse N, Badin J, et al (2013) Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 57:977–82
55. Golper TA (2001) Update on drug sieving coefficients and dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Contrib Nephrol* (132):349–353
56. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL (2005) Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 41:1159–66
57. Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, et al (2011) Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrobial Agents Chemother* 55:5804–12
58. Roberts JA, Field J, Visser A, et al (2010) Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended

- daily dialfiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3635-40
59. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, et al (2011) Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients. *Crit Care Med* 39:560-70
 60. Slaughter RL, Cappelletty DM (1998) Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics* 14:385-94
 61. Tod MM, Padoin C, Petitjean O (2001) Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet* 40: 803-14
 62. Toschlog EA, Blount KP, Rotondo MF, et al (2003) Clinical predictors of subtherapeutic aminoglycoside levels in trauma patients undergoing once-daily dosing. *J Trauma* 55:255-60
 63. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, et al (2002) Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 28:936-42
 64. Wallace AW, Jones M, Bertino JS (2002) Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacotherapy* 22:1077-83
 65. Sawchuk RJ, Zaske DE (1976) Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm* 4:183-95