



Article Original

Gentamicine en hémodialyse : quelles pratiques en milieu hospitalier ?

Gentamicin in hemodialysis: which practices in hospitals?

Boudia Fatma¹, **Fetati Habiba**¹, **Mekaoouche Fatima Zohra Nadjjet**¹, **Memou Asmaa**¹, **Kaidari Houaria**², **Larabi Achwak**², **Mansouri Insaf**², **Djoudad Kada**³, **Meknassi Djamel**³, **Zerdoumi Faiza**³, **Toumi Houari**¹

¹ Service de Pharmacovigilance EHU Oran, Faculté de Médecine d'Oran, Laboratoire de recherche en développement pharmaceutique

² Faculté de Médecine d'Oran

³ Service de Néphrologie EHU Oran, Faculté de Médecine d'Oran

RESUME

Introduction : L'optimisation du dosage de la gentamicine en hémodialyse est essentielle pour assurer l'efficacité antibactérienne de ce traitement. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'usage de la gentamicine chez les patients hémodialisés. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude monocentrique ; rétrospective ; descriptive ; observationnelle et analytique réalisée au service de pharmacovigilance de l'EHU Oran de Novembre 2021 à Juin 2022. Les données des patients ont été collectées à partir de la fiche d'identification du patient accompagnant le prélèvement pour dosage de la gentamicine. Ce dernier a été réalisé par méthode immuno-enzymatique sur analyseur automatique de médicaments. Les concentrations maximales C_{max} et résiduelles C_{min} de la gentamicine ont été mesurées. **Résultats :** Notre étude a inclus 74 patients ; dont 44 de sexe masculin (59%) et 30 de sexe féminin (41%) avec une moyenne d'âge de 47ans. L'administration de la gentamicine était effectuée 4 heures avant la séance de dialyse chez 63.9% des patients. Les posologies moyennes utilisées étaient plus élevées chez les patients ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse (groupe 1) soit 2.49 mg/kg versus 1.38 mg/kg pour ceux ayant reçu la gentamicine en post-dialyse (groupe2). L'objectif C_{max} a été atteint chez tous les patients traités pour endocardite bactérienne du groupe 1 versus 20% pour le groupe 2. Par ailleurs seulement 28,10% des patients groupe 2 avaient atteint les C_{min} cibles après une première séance de dialyse retardant ainsi l'administration de la dose suivante. **Conclusion :** Cette étude a montré que la stratégie d'administration de la gentamicine en pré-dialyse offre l'avantage d'atteindre les valeurs cibles thérapeutiques ; cependant une évaluation clinique de l'efficacité de cette démarche en termes de taux et de délai de guérison doit être établie.

MOTS CLES : Gentamicine ; pré-dialyse ; post-dialyse ; C_{max} ; C_{min}

ABSTRACT

Introduction: Dosage Optimization of gentamicin in hemodialysis is essential to ensure its antibacterial efficacy. The objective of this study was to evaluate the use of gentamicin in hemodialysis patients. **Materials and methods:** This is a single-center study; a retrospective, descriptive; Observational and analytical study that was carried out at the Pharmacovigilance Department of the University and Hospital Establishment (UHE) of Oran in Algeria, from November 2021 to June 2022. Patient data was collected from the patient information sheet accompanying the sample for the gentamicin assay. The maximum (C_{max}) and residual (C_{min}) concentrations of gentamicin were measured by immunoenzymatic method. **Results :** Our study was included 74 patients; which 44 patients were male (59%) and 30

patients were female (41%) with a mean age of 47 years. The gentamicin's administration mode of was 4 hours before the dialysis session in 63.9% of patients. The mean doses used were higher in patients who received gentamicin pre-dialysis (group 1), i.e. 2.49 mg/kg versus 1.38 mg/kg for those who received gentamicin post-dialysis (group 2). The target C_{max} was reached in all patients treated for bacterial endocarditis in group 1 versus 20% for group 2. In addition, only 28.10% of patients in group 2 had reached the target C_{min} after a first session of dialysis, thus delaying the administration of the next dose administration. **Conclusion:** This study showed that the administration strategy of gentamicin in predialysis has the advantage of reaching the therapeutic target values; however, a clinical evaluation of the effectiveness of this approach in terms of healing speed and time needs to be established.

KEYWORDS : Gentamicin ; predialysis ; post-dialysis ; C_{max} ; C_{min}

* Boudia Fatma. Tel.:00213560802259; fax:0021341705112.
Adresse E-mail: boudiafatima@yahoo.fr

Date de soumission : 01/11/2022
Date de révision : 20/12/2022
Date d'acceptation : 17/01/2023

DOI : [10.5281/zenodo.7544558](https://doi.org/10.5281/zenodo.7544558)

Introduction

Les infections bactériennes représentent l'une des principales causes de morbidité chez les patients en dialyse chronique [1, 2]. Elles peuvent être associées à des complications telles qu'une bactériémie ou une endocardite par conséquent une optimisation de l'utilisation des traitements antibiotiques disponibles est nécessaire [3, 4].

Découverte en 1963 la gentamicine est un antibiotique aminoglycoside à activité bactéricide contre les bactéries aérobies gram-négatifs [5]. Il s'agit d'un antibiotique concentration dépendant dont la vitesse et l'intensité de l'activité bactéricide sont liées au pic de concentration maximale C_{max} [6]. L'efficacité de la gentamicine est liée à l'atteinte d'un ratio de la concentration au pic plasmatique C_{max} (paramètre pharmacocinétique PK) sur la concentration minimale inhibitrice CMI (paramètre pharmacodynamique PD), encore appelé quotient inhibiteur (QI) supérieur à 8 (QI= C_{max}/CMI≥8). Un sous-dosage augmente le risque d'inefficacité clinique du traitement mais également la sélection de souches bactériennes résistantes [7].

La gentamicine est caractérisée par une suppression prolongée de la croissance bactérienne après que les niveaux plasmatiques aient diminué jusqu'à leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) : effet post-antibiotique (EPA). Cet EPA est de l'ordre de 2 à 4 heures in vitro mais est 4 à 10 fois plus long in vivo, ce qui permet d'espacer l'intervalle entre deux injections alors même que l'antibiotique est totalement éliminé de l'organisme [8, 9].

Sur le plan pharmacocinétique, la gentamicine n'est pas métabolisée et elle est éliminée essentiellement sous forme active par filtration glomérulaire avec une demi-

vie courte de 2-3 heures environ chez un patient à fonction rénale normale [13].

Bien que la gentamicine ait été largement utilisée, elle est potentiellement toxique pour les reins (néphrotoxicité) et l'oreille interne (ototoxicité) [14]. Cette toxicité est liée à des concentrations résiduelles ou concentrations minimales C_{min} élevées. Dans ce sens, ces concentrations C_{min} ne doivent pas dépasser 1 à 2 ng/ml et l'administration suivante n'est possible qu'après atteinte des C_{min} seuils [15].

La gentamicine est dialysable (20 à 75%). Cependant, le pourcentage de dialysance varie selon les membranes de dialyse utilisées ainsi que de la durée de la dialyse [16]. Il a été montré que sur membrane polysulfone, ce pourcentage était de 54%. La demi-vie intra-dialytique moyenne était de 2,24 h et les concentrations de gentamicine ont rebondi d'environ 28 % à 1,5 h après la fin de l'hémodialyse [17].

Au vu de ces propriétés et afin d'optimiser l'usage de la gentamicine chez les patients hémodialysés, plusieurs études ont proposé son administration en prédialyse [18, 19]. Ceci permettrait d'utiliser des doses élevées entraînant des valeurs cibles efficaces (C_{max}) et une élimination de la gentamicine par dialyse évitant ainsi un risque d'accumulation toxique des concentrations résiduelles C_{min} [20].

Afin d'augmenter l'efficacité de la gentamicine et réduire sa toxicité, un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la gentamicine par dosage sérique des concentrations résiduelles et maximales de la gentamicine est recommandé [21].

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'usage de la gentamicine en milieu hospitalier chez les patients hémodialysés.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique; rétrospective; descriptive; observationnelle et analytique réalisée au service de pharmacovigilance de l'EHU Oran entre Novembre 2021 et Juin 2022.

Collecte des patients: Les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT); hémodialysés et traités par la gentamicine ont été recrutés dans le cadre d'un contrôle de routine des concentrations sériques de la gentamicine. Les données des patients ont été collectées à partir de la fiche d'identification du patient accompagnant le prélèvement pour dosage de la gentamicine. Les critères d'inclusion des dossiers médicaux comprenaient la posologie de la gentamicine et les paramètres de surveillance qui étaient nécessaires à l'analyse et l'interprétation des résultats. En plus des données démographiques, des informations relatives au dosage de la gentamicine, aux modalités d'administrations ainsi qu'aux concentrations résiduelles et maximales de la gentamicine ont été recueillies. Un consentement libre et éclairé a été obtenu avec les patients.

Le dosage de la gentamicine a été réalisé par méthode immuno-enzymatique selon la méthode EMIT. (Enzym multiplié immunoassay technique) sur analyseur automatique de médicaments type Viva E. (Viva-E analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics, Germany)

L'EMIT est une méthode immuno-enzymatique en phase homogène destinée à l'analyse quantitative de la gentamicine dans le sérum ou le plasma humain.

Le test est basé sur la compétition entre la gentamicine dans l'échantillon et la gentamicine dans le réactif marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase recombinée (rG6PDH) pour occuper les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison à l'anticorps; par conséquent, la concentration de la gentamicine dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique.

Les prélèvements sanguins ont été faits sur tube EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acétique).

Pour déterminer la concentration maximale Cmax, le prélèvement a été réalisé 30 minutes après la fin de la perfusion. Pour définir la concentration résiduelle Cmin, le prélèvement a été effectué avant une nouvelle administration. Les valeurs seuils Cmax et Cmin sont définies sur le tableau 1.

Analyse statistique : Les variables catégorielles ont été présentées en pourcentages et les variables continues ont été affichées sous forme de moyenne \pm écart-type (SD).

La saisie des données et l'analyse statistique des résultats ont été effectuées par le logiciel SPSS version20.

Tableau 1. Valeurs cibles Cmin et Cmax selon l'indication [22]

	Le seuil de concentration	
Cmin	<2 µg/ml Chez les patients IRCT en dialyse	
Cmax	Endocardite	5 à 10µg/ml
	Infections nécessitant une association d'antibiotiques (synergie)	>10 µg/ml
	Infections sévères	>15 µg/ml
	Selon la sensibilité du germe	Ratio Cmax/CMI ≥ 8 à 10 => Une valeur égale à 8-10 fois la CMI

Résultats

La cohorte de cette étude a comporté 74 patients traités par la gentamicine pour différentes infections dont essentiellement l'endocardite. Le principal type de traitement antibiotique associé était la vancomycine (55.70%). Les données démographiques des patients sont résumées sur le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

Sexe	Masculin	44 (59%)
	Féminin	30 (41%)
Age moyen ±SD	47 ans ± 17.14	
Poids moyen ±SD	61.07 kg ± 12.72	
Comorbidités	Hypertension artérielle (HTA)	20.30%
	Diabète	17.40%
	Cardiopathies	4.3%
	Affections respiratoires	4.3%
	Autres	22.90%
Indications	Endocardite	46%
	Infection sur cathéter	17.40%
	Infection urinaire	15.90%
	Pyélonéphrite aiguë	4.30%
	Infection respiratoire	7.20%
	Fièvre d'origine indéterminée	2.90%
	Septicémie	1.40%
	Méningite	1.40%
	Erysipèle	1.40%
	Infection abdominale	1.40%
Antibiothérapie initiale	Probabiliste	73%
	Documenté	27%
Traitement antibiotique associé	Bêta-lactamine	39.30%
	Fluoroquinolones	6.60%
	Vancomycine	55.70%

Le mode d'administration le plus utilisé était 4 heures avant la séance de dialyse (63.9%). Les posologies moyennes utilisées étaient plus élevées chez les patients ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse. Les données relatives aux modalités d'administration et posologies utilisées sont résumées sur le tableau 3.

Tableau 3. Posologies et modalités d'administration de la gentamicine

Modalités d'administration	Avant la dialyse	47 patients (63.9%)
	Après la dialyse	27 patients (36.1%)
Posologies administrées moyenne ±SD	En pré- dialyse	2.49 ± 1.3 mg/kg/jr
	En post- dialyse	1.38 ± 0.36 mg/kg/jr
Patients ayant reçu une dose de 3-8 mg/kg/j	Pré-dialyse	3 et 8 mg/kg/jour. 44.7%
	Post-dialyse	3 et 8 mg/kg/jour. 0%

Les valeurs cibles maximales des patients traités pour endocardite par la gentamicine en pré- dialyse étaient toutes supérieures au seuil requis (>5ug/ml) ; cependant pour les autres types d'infections nécessitant des seuils plus élevés (>10ng/ml), 40% des patients avaient des valeurs cibles en Cmax situées dans la fourchette thérapeutique.

Par ailleurs chez le groupe de patients ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse, 59.60% des patients avaient atteint les Cmin seuils (<2 ug/ml) après une séance d'hémodialyse versus 28,10% pour ceux ayant reçu la gentamicine en post-dialyse. Les concentrations sériques mesurées selon les modalités d'administration pré-dialyse ou post-dialyse sont résumées sur le tableau 4.

Discussion

Après plus de 50 ans d'expérience, les schémas posologiques de la gentamicine chez le patient hémodialysé sont controversés et les données bibliographiques sont limitées [16, 23]. L'optimisation du traitement par aminosides des patients sous dialyse chronique représente donc un véritable challenge. 74 patients ont été inclus dans l'étude dont 44 patients étaient de sexe masculin (59%) et 30 patients étaient de sexe féminin (41%).

Tableau 4. Concentrations maximales et résiduelles de la gentamicine selon le mode d'administration

Patients ayant atteints valeurs cibles Cmax	Pré-dialyse	Endocardites	Normale (dans la Fourchette thérapeutique)	100%
			Basse	0%
		Autres infections	Normale (dans la fourchette thérapeutique)	40%
			Basse	60%
	Post-dialyse	Endocardites	Normale (dans la fourchette thérapeutique)	20%
			Basse	80%
		Autres infections	Normale (dans la fourchette thérapeutique)	0%
			Basse	100%
Concentrations maximales Cmax moyenne \pmSD	Pré-dialyse	Endocardites	10.46 μ g/ml \pm 3.53	
		Autres infections	7.07 μ g/ml \pm 2.8	
	Post-dialyse	Endocardites	4.22 μ g/ml \pm 1.5	
		Autres infections	3.59 μ g/ml \pm 0.72	
Patients ayant atteints valeurs cibles Cmin à 48h et 72h	Pré-dialyse	48h	Normale	59.60%
			Elevée	40.40%
		72h	Normale	85%
			Elevée	14.6%
	Post-dialyse	48h :	Normale	28%
			Elevée	72%
		72h :	Normale	75%
			Elevée	25%
Concentrations résiduelles Cmin moyenne \pmSD à 48h et 72h	Pré-dialyse	48h	2.75 \pm 1.64 μ g/ml	
		72h	2.01 μ g/ml \pm 1.2	
	Post-dialyse	48h	3.35 μ g/ml \pm 2.3	
		72h	2.061 μ g/ml \pm 1.38	

L'âge moyen de ces patients était de 47ans. Ces patients étaient traités par la gentamicine pour différentes infections dont principalement l'endocardite (46%) ; l'infection sur cathéter (17.40%) et l'infection urinaire (15.90%). Le principal type de traitement antibiotique associé était la vancomycine (55.55%). Le profil bactériologique était documenté chez seulement 27% des patients. Cet usage en probabiliste était dû à la nature des infections traitées ou la probabilité d'une infection à bacille gram négatif était élevé (tableau 2). Dans le travail de *Kushner B et coll.* relatif aux données démographiques observés chez les patients utilisant la gentamicine ; 45.7% des patients étaient de sexe masculin et 54.3% étaient de sexe féminin. Les indications de la gentamicine retrouvées étaient les chocs septiques ; la pyélonéphrite et la pneumonie. Les médicaments associés étaient les betalactamines ; la vancomycine et les fluoroquinolones. Les pathologies associées étaient l'insuffisance rénale et le diabète. La gentamicine était surtout utilisée en probabiliste chez 72% des patients [24].

La gentamicine était administrée en pré-dialyse (4h avant la séance de dialyse) chez 63.9% des patients de la cohorte étudiée versus 36.1% en post dialyse (tableau 3). Malgré des observations controversées remettant en cause l'efficacité de ce mode d'administration [16, 25, 26], plusieurs études ont cependant démontré son intérêt en termes d'optimisation posologique et d'atteinte des valeurs cibles maximales [27, 28, 29, 30]. Selon le modèle de *Dang et coll.*, 97% des patients atteignaient une Cmax > 8 mg/l lors de l'administration de la gentamicine 1 à 2 heures avant la dialyse. Ces auteurs suggèrent que le schéma d'administration idéal serait une injection de 0 à 4 heures avant la séance de dialyse [31]. En effet cette approche permettrait d'administrer des doses élevées pouvant atteindre l'objectif thérapeutique Cmax/CMI QI \geq 8 [32].

A ce jour il n'y a pas d'avis consensuel sur les modalités d'administrations de la gentamicine chez le patient hémodialysé. Selon l'agence française de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) en raison des propriétés pharmacologiques des aminosides (bactéricidie « concentration-dépendante », EPA prolongé, objectifs PK/PD) et malgré l'absence de données publiées, il semble logique de faire la 1ère injection et les réinjections (en fonction des taux résiduels), 2 à 4 heures avant une séance de dialyse. Ce schéma de traitement permet, pour un même pic de concentration, de diminuer l'exposition (en relation avec l'Aire sous la Courbe) et le risque d'accumulation, donc de ne pas grever les possibilités de récupération de la fonction rénale et de limiter la toxicité auditive [33].

L'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) approuve plutôt le régime d'administration en post-dialyse 1 à 1,7mg/kg à la fin de la séance de dialyse [34]. L'inconvénient de ce schéma posologique concerne le développement potentiel d'une période de résistance adaptative réversible, qui se produit principalement, mais pas exclusivement, chez *Pseudomonas aeruginosa* plusieurs heures après l'exposition initiale de la bactérie à l'aminoglycoside [35].

Dans notre étude nous avons retrouvé que les posologies moyennes utilisées étaient plus élevées chez les patients ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse (2.49mg/kg). Parmi ce groupe de patients, 44.70% avaient des doses de 3-8 mg/kg versus 0% pour ceux ayant reçu la gentamicine en post-dialyse (tableau 4). Dans une étude prospective évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine chez 23 patients hémodialysés les auteurs ont conclu que des doses de 2 mg/kg (pour une CMI de 1mg/kg), 4mg/kg (pour une CMI de 2mg/kg) ou 8mg/kg (pour une CMI de 4mg/kg) administrées en pré-dialyse étaient associées au meilleur rapport efficacité/risque [24]. Dans leur travail *He.S et coll* avaient proposé d'augmenter les doses à 7mg/kg pour optimiser l'efficacité de la gentamicine en unité de soins intensifs chez des patients recevant une thérapie de remplacement rénal continu [36].

Les valeurs cibles maximales des patients traités pour endocardite par la gentamicine en pré-dialyse étaient toutes supérieures au seuil requis ($C_{max} > 5\text{ng/ml}$). Cependant, pour les autres types d'infections nécessitant des seuils plus élevés ($C_{max} > 10\text{ng/ml}$), 40% des patients avaient des valeurs cibles en C_{max} situées dans la fourchette thérapeutique. Dans ce sens, les posologies doivent être revues à la hausse afin d'augmenter l'efficacité antibactérienne et d'éviter l'émergence de souches résistantes à la gentamicine. Dans leur travail relatif aux choix posologiques optimales dans les infections aux bactéries gram-négatives ; *Hodiamont C.J et coll* avaient montré que la dose de gentamicine utilisée en pré-dialyse pourrait être augmentée à 4-6 mg/kg, en tenant compte du type d'infection et des résultats des concentrations sériques obtenues à travers le STP. Cette stratégie pourrait optimiser la probabilité d'atteinte des objectifs en C_{max} seuil [37].

Dans une étude de modélisation pharmacocinétique réalisée sur 48 patients en unité de soins intensifs en Afrique sub-saharienne, des doses de 7mg/kg étaient associées à un pourcentage d'atteinte de valeurs cibles PK/PD de 96,5% et 61,7% pour des agents pathogènes avec CMI de 1mg/l et 2mg/l respectivement [38].

L'étude de *Goncalves-Pereira et coll* avait montré qu'une dose de 7,4 mg/kg permettait d'avoir une $C_{max} > 16$

mg/L pour 66% des patients. Une $C_{max} > 16$ mg/L est suffisante pour traiter de manière probabiliste une infection liée à une entérobactérie sensible qui a une CMI définie par l'European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) de 2 mg/L [39].

A noter que ce seuil de $C_{max} > 16$ mg/L n'a jamais été atteint dans l'échantillon de patients que nous avons étudié.

Concernant les patients ayant reçu la gentamicine en post-dialyse, seulement 20% avaient atteint les valeurs cibles C_{max} dans le groupe de patients traités pour endocardite infectieuse versus 0% pour le groupe de patients ayant d'autres infections à bactéries gram-négatives justifiant ainsi l'intérêt de l'administration de la gentamicine en pré-dialyse pour l'atteinte des valeurs seuils efficaces. Dans un modèle développé par *Teigen, M. et coll* seulement 6,1% des patients avaient atteint la valeur cible $C_{max} \geq 8$ mg/L après administration de la troisième dose de gentamicine en post-dialyse [40].

Il est important d'atteindre les concentrations efficaces dès la première administration afin d'obtenir une défervescence bactérienne rapide. Dans une étude rétrospective incluant 78 patients traités par aminoglycosides pour une pneumonie nosocomiale à micro-organisme Gram négatif (principalement *Pseudomonas aeruginosa*), les auteurs ont observé que le rapport $C_{max}/CMI > 10$ dans les 48 premières heures de traitement a été associé à une défervescence de 90 % et une normalisation du taux de leucocytes [41]. En plus de l'avantage d'atteinte des seuils C_{max} cibles l'administration en pré-dialyse permet d'éviter une accumulation toxique puisque la gentamicine peut être éliminée par hémodialyse. *Dager WE et coll* avaient démontré qu'au cours des séances d'hémodialyse, la clairance d'élimination moyenne de la gentamicine variait de 4,68 L/h à 6,96 L/h, se rapprochant ainsi de la fonction rénale normale [42].

Chez le groupe de patient ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse ; 59.60% des patients avaient atteint les C_{min} seuils (< 2 ng/ml) après une séance d'hémodialyse versus 28,10% pour ceux ayant reçu la gentamicine en post-dialyse. Pour rappel des $C_{min} > 2\text{ng/ml}$ risquent de retarder l'administration de la dose suivante par crainte d'une accumulation toxique de la gentamicine. Par ailleurs dans l'échantillon de patients ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse les C_{min} mesurées étaient de l'ordre de $2.75 \mu\text{g/ml} \pm 1.64$ et $2.01 \mu\text{g/ml} \pm 1.2$ respectivement après la première et la deuxième séance d'hémodialyse versus $3.35 \mu\text{g/ml} \pm 2.3$ et $2.061 \mu\text{g/ml} \pm 1.38$ pour ceux ayant reçu la gentamicine en post-dialyse. Dans une méta-analyse effectuée par *Yamada T et coll*, les auteurs ont montré qu'une $C_{min} < 2$ ng/ml réduisait le risque de survenue d'effets secondaires à l'usage de la gentamicine [43]. Dans une étude

observationnelle décrivant la pharmacocinétique de deux fortes doses consécutives de gentamicine administrées en pré-dialyse, *Venisse N et coll* ont constaté que l'administration d'une deuxième dose de gentamicine a été retardée d'une durée moyenne de 52 h (36 à 80 h) à cause de concentrations résiduelles élevées. Néanmoins ils concluent que ce délai est compatible avec les exigences cliniques d'efficacité [32]. En effet, étant caractérisé par un EPA, plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité de prolonger les intervalles d'administration de la gentamicine. La durée de cet EPA serait d'autant plus prolongée lorsque les Cmax sont élevées [44, 45]. Dans un travail relatif à l'usage de la gentamicine à fortes doses (6mg/kg) en pré-dialyse chez des patients admis en soins intensifs et dialysés quotidiennement ; *Veinstejn A et coll* avaient trouvés des concentrations résiduelles élevées à 24h (4.1ng/ml ± 2.3) retardant ainsi l'administration suivante à 48h (2^{ème} séance de dialyse). A cet instant la majorité des Cmin étaient inférieures au seuil requis (1.8 ± 1.2 ng/ml) [28]. *Roberts, J.-A et coll* avaient suggéré dans leur étude que l'intervalle d'administration de la gentamicine pouvait être prolongé à 48 h chez les patients ayant une thérapie de remplacement rénal [46]. A l'issue de cette étude il s'est avéré qu'un ajustement posologique après un premier dosage de la gentamicine peut être nécessaire démontrant ainsi l'intérêt d'un STP régulier et de son apport dans l'usage rationnel de ce médicament. Dans une enquête multicentrique évaluant l'usage des aminoglycosides en milieu hospitalier les auteurs ont observés une absence d'atteinte des objectifs PK/PD chez 67% des patients et ont conclu que des efforts d'optimisation posologiques doivent être fournis pour augmenter l'efficacité thérapeutique de ces traitements [47].

Etant une étude rétrospective ; cette dernière a été limitée par l'absence de certaines données relatives à la durée de la séance de dialyse ; les CMI des bactéries en cause d'infection permettant d'évaluer l'atteinte de l'objectif thérapeutique PK/PD ainsi que le profil d'efficacité clinique chez les groupes de patients ayant reçu la gentamicine en pré-dialyse ou en post-dialyse.

Conclusion

Notre étude a montré que la stratégie d'administration de la gentamicine en pré-dialyse est largement appliquée dans notre établissement hospitalier pendant une évaluation clinique de l'efficacité de cette démarche en terme de taux et de délai de guérison doit être établie.

Le STP précoce de la gentamicine reste un outil indispensable de vérification et de rationalisation des choix posologiques. Cependant, en l'absence de

recommandations posologiques uniformes concernant l'utilisation des aminosides chez les patients hémodialysés des guides de bon usage de cet antibiotique doivent être mis à la disposition des praticiens de la santé afin d'optimiser l'atteinte des objectifs thérapeutiques.

Conflits d'intérêt

"Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt".

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Références

1. Sarnak, M. J., & Jaber, B. L. (2000). Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney international*, 58(4), 1758–1764. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x>
2. Bagdasarian, N., Heung, M., & Malani, P. N. (2012). Infectious complications of dialysis access devices. *Infectious disease clinics of North America*, 26(1), 127–141. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.005>
3. Beaudreuil, S., Hebib, H., Charpentier, B., Durrbachr, A. (2008). Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. *Réanimation*. 17(3):233-241. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.01.014>
4. Moore, R. D., Lietman, P. S., & Smith, C. R. (1987). Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *The Journal of infectious diseases*, 155(1), 93–99. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.1.93>
5. Chen, C., Chen, Y., Wu, P., & Chen, B. (2014). Update on new medicinal applications of gentamicin: evidence-based review. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 113(2), 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.10.002>
6. Mohamed, A. F., Nielsen, E. I., Cars, O., & Friberg, L. E. (2012). Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(1), 179–188. <https://doi.org/10.1128/AAC.00694-11>

7. Bland, C. M., Pai, M. P., & Lodise, T. P. (2018). Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing. *Pharmacotherapy*, 38(12), 1229–1238. <https://doi.org/10.1002/phar.2193>
8. Zhanel, G. G., Hoban, D. J., & Harding, G. K. (1991). The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP : the annals of pharmacotherapy*, 25(2), 153–163. <https://doi.org/10.1177/106002809102500210>
9. Buxbaum, A., & Georgopoulos, A. (1996). Postantibiotic effect of ceftriaxone and gentamicin alone and in combination on *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus viridans*. *Infection*, 24(6), 459–464. <https://doi.org/10.1007/BF01713048>
10. Gilleland, L. B., Gilleland, H. E., Gibson, J. A., & Champlin, F. R. (1989). Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of medical microbiology*, 29(1), 41–50. <https://doi.org/10.1099/00222615-29-1-41>
11. Daikos, G. L., Jackson, G. G., Lolans, V. T., & Livermore, D. M. (1990). Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. *The Journal of infectious diseases*, 162(2), 414–420. <https://doi.org/10.1093/infdis/162.2.414>
12. Barclay, M. L., Begg, E. J., & Chambers, S. T. (1992). Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36(9), 1951–1957. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.9.1951>
13. Germovsek, E., Barker, C. I., & Sharland, M. (2017). What do I need to know about aminoglycoside antibiotics?. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 102(2), 89–93. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309069>
14. Blunston, M. A., Yonovitz, A., Woodahl, E. L., & Smolensky, M. H. (2015). Gentamicin-induced ototoxicity and nephrotoxicity vary with circadian time of treatment and entail separate mechanisms. *Chronobiology international*, 32(9), 1223–1232. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1082483>
15. Hayward, R. S., Harding, J., Molloy, R., Land, L., Longcroft-Neal, K., Moore, D., & Ross, J. (2018). Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 84(2), 223–238. <https://doi.org/10.1111/bcp.13439>
16. Cimino, C., Burnett, Y., Vyas, N., & Norris, A. H. (2021). Post-Dialysis Parenteral Antimicrobial Therapy in Patients Receiving Intermittent High-Flux Hemodialysis. *Drugs*, 81(5), 555–574. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01469-2>
17. Amin, N. B., Padhi, I. D., Touchette, M. A., Patel, R. V., Dunfee, T. P., & Anandan, J. V. (1999). Characterization of gentamicin pharmacokinetics in patients hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 34(2), 222–227. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70347-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70347-1)
18. Sowinski, K. M., Magner, S. J., Lucksiri, A., Scott, M. K., Hamburger, R. J., & Mueller, B. A. (2008). Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(2), 355–361. <https://doi.org/10.2215/CJN.02920707>
19. Decker, B. S., Mohamed, A. N., Chambers, M., Kraus, M. A., Moe, S. M., & Sowinski, K. M. (2012). Gentamicin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short-daily hemodialysis. *American journal of nephrology*, 36(2), 144–150. <https://doi.org/10.1159/000339937>
20. Eyler, R. F., & Shvets, K. (2019). Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(7), 1080–1090. <https://doi.org/10.2215/CJN.08140718>
21. Ahmed Abdelrahim, H. E., Ab Rahman, A. F., & Mohamed Ibrahim, M. I. (2012). Therapeutic drug monitoring of gentamicin in patients with bronchopneumonia: cost considerations and patient outcomes. *The Eurasian journal of medicine*, 44(1), 1–5. <https://doi.org/10.5152/eajm.2012.01>
22. Mui, E. (2021). Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugs/anddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Aminoglycoside-Dosing-Guide.pdf>
23. Heintz, B. H., Matzke, G. R., & Dager, W. E. (2009). Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 29(5), 562–577. <https://doi.org/10.1592/phco.29.5.562>
24. Kushner, B., Allen, P. D., & Crane, B. T. (2016). Frequency and Demographics of Gentamicin Use. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 37(2), 190–195. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000937>

25. Zhuang, L., He, Y., Xia, H., Liu, Y., Sy, S. K., & Derendorf, H. (2016). Gentamicin dosing strategy in patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis: evaluation using a semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 71(4), 1012–1021. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv428>
26. Halouzková, B. A., Hartinger, J. M., Krátký, V., Tesař, V., & Slanař, O. (2022). Dosing of Aminoglycosides in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease Patients Treated with Intermittent Hemodialysis. *Kidney & blood pressure research*, 47(7), 448–458. <https://doi.org/10.1159/000523892>
27. Teigen, M. M., Duffull, S., Dang, L., & Johnson, D. W. (2006). Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Journal of clinical pharmacology*, 46(11), 1259–1267. <https://doi.org/10.1177/0091270006292987>
28. Veinstein, A., Venisse, N., Badin, J., Pinsard, M., Robert, R., & Dupuis, A. (2013). Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(2), 977–982. <https://doi.org/10.1128/AAC.01762-12>
29. Mehdi, C., Lorriaux, G., Jean, J.M., Hurot, P., Deleaval, B., Mayor, S., Lechevallier, C. Chazot. (2016). Évaluation de l'administration de forte dose de gentamicine avant dialyse en hémodialyse chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 12, Issue 5, 2016, Page 298, ISSN 1769-7255, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.07.028>.
30. Franck, B., Monchaud, C., Saint-Marcoux, F., Rérolle, J. P., Allard, J., Allot, V., Marquet, P., Essig, M., & Woillard, J. B. (2020). Population pharmacokinetics of gentamicin in haemodialysis patients: modelling, simulations and recommendations. *European journal of clinical pharmacology*, 76(7), 947–955. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02867-3>
31. Dang, L., & Duffull, S. (2006). Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. *Journal of clinical pharmacology*, 46(6), 662–673. <https://doi.org/10.1177/0091270006286902>
32. Venisse, N., Dupuis, A., Badin, J., Robert, R., Pinsard, M., & Veinstein, A. (2015). Efficacy and safety of high-dose gentamicin re-dosing in ICU patients receiving haemodialysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70(1), 308–310. <https://doi.org/10.1093/jac/dku369>
33. ANSM. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf. Consulté le 16/08/2022
34. O'Shea, S., Duffull, S., & Johnson, D. W. (2009). Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post dialysis dosing appropriate?. *Seminars in dialysis*, 22(3), 225–230. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00554.x>
35. Hanberger, H., Edlund, C., Furebring, M., G Giske, C., Melhus, A., Nilsson, L. E., Petersson, J., Sjölin, J., Ternhag, A., Werner, M., Eliasson, E., & Swedish Reference Group for Antibiotics (2013). Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scandinavian journal of infectious diseases*, 45(3), 161–175. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.747694>
36. He, S., Cheng, Z., & Xie, F. (2022). Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Gentamicin in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Drug design, development and therapy*, 16, 13–22. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S343385>
37. Hodiamont, C. J., van den Broek, A. K., de Vroom, S. L., Prins, J. M., Mathôt, R. A. A., & van Hest, R. M. (2022). Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. *Clinical pharmacokinetics*, 61(8), 1075–1094. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01143-0>.
38. Bos, J. C., Prins, J. M., Mistício, M. C., Nunguiane, G., Lang, C. N., Beirão, J. C., Mathôt, R., & van Hest, R. M. (2019). Population Pharmacokinetics with Monte Carlo Simulations of Gentamicin in a Population of Severely Ill Adult Patients from Sub-Saharan Africa. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(4), e02328-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02328-18>
39. Gonçalves-Pereira, J., Martins, A., & Póvoa, P. (2010). Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 16(8), 1258–1263. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03074.x>.
40. Teigen, M. M., Duffull, S., Dang, L., & Johnson, D. W. (2006). Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Journal of clinical pharmacology*, 46(11), 1259–1267. <https://doi.org/10.1177/0091270006292987>.

41. Kashuba, A. D., Nafziger, A. N., Drusano, G. L., & Bertino, J. S., Jr (1999). Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(3), 623–629. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.3.623>.
42. Dager, W. E., & King, J. H. (2006). Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. *The Annals of pharmacotherapy*, 40(1), 9–14. <https://doi.org/10.1345/aph.1G064>
43. Yamada, T., Fujii, S., Shigemi, A., & Takesue, Y. (2021). A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 27(2), 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.033>
44. Hesse, M. T., Pitsakis, P. G., & Levison, M. E. (1989). Postantibiotic effect of penicillin plus gentamicin versus *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 33(5), 608–611. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.5.608>.
45. Pistolesi, V., Morabito, S., Di Mario, F., Regolisti, G., Cantarelli, C., & Fiaccadori, E. (2019). A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(8), e00583-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00583-19>.
46. Roberts, J. A., Field, J., Visser, A., Whitbread, R., Talbot, M., Lipman, J., & Kirkpatrick, C. M. (2010). Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended daily dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(9), 3635–3640. <https://doi.org/10.1128/AAC.00222-10>.
47. Roger, C., Louart, B., Elotmani, L., Barton, G., Escobar, L., Koulenti, D., Lipman, J., Leone, M., Muller, L., Boutin, C., Amour, J., Banakh, I., Cousson, J., Bourenne, J., Constantin, J. M., Albanese, J., Roberts, J. A., Lefrant, J. Y., & Azurea Network (2021). An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Annals of intensive care*, 11(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00834>