

Les posologies d'aminosides recommandées par l'ANSM sont-elles adaptées aux patients de réanimations ?

A. Mendjel¹, B. Lambert¹, J. Dupouey¹, R. Guilhaumou¹, O. Blin¹

¹Service de Pharmacologie Clinique, Hôpital de la Timone, Marseille, France

INTRODUCTION

- Les aminosides sont des antibiotiques dotés d'une **activité bactéricide concentration-dépendante** et d'un puissant effet post-antibiotique.
- Ils sont de ce fait **très largement utilisés en réanimation** dans de nombreuses indications, le plus souvent en association avec des β -lactamines afin d'obtenir une synergie d'action.
- L'**objectif pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) à atteindre est une concentration au pic (C_{max}) supérieure à 8-10 fois la CMI du germe incriminé⁽¹⁾**, soit un **objectif de 30-40 μ g/mL pour la gentamicine (GM) et la tobramycine (TM) et de 60-80 μ g/mL pour l'amikacine (AK)**, lors d'un traitement probabiliste.
- Pour atteindre ces objectifs, l'utilisation de **posologies élevées (8 mg/kg pour la GM et la TM et 25 mg/kg pour l'AK) en dose unitaire journalière (DUJ) est recommandée⁽¹⁾ chez le patient de réanimation** afin d'assurer une efficacité maximale dès la première administration.

Objectif : Déterminer si les posologies d'aminosides recommandées par l'ANSM sont suffisantes pour atteindre les objectifs PK/PD en Réanimation

Etude rétrospective de Septembre 2012 à Septembre 2014

PATIENTS ET METHODES

Patients :

- Hospitalisés dans le service de Réanimation Médicale Détresse Respiratoire-Infections Sévères du Professeur Papazian (Hôpital Nord, Marseille)
- Administration d'aminosides selon le protocole suivant :
 - Gentamicine/Tobramycine : 8 mg/kg/jour en DUJ
 - Amikacine : 25 mg/kg/jour en DUJ
- Prélèvements sanguins réalisés au pic, soit 30 mn après la fin de la perfusion de 30 mn.
- Adaptation individuelle de posologie selon le résultat du dosage plasmatique (en absence de modèle pharmacocinétique).

Méthode :

- Extraction des concentrations au pic d'aminosides et des résultats bactériologiques à partir du logiciel de gestion des laboratoires.
- Temps de prélèvements acceptés : 0,5, 1 et 1,5h.
- Comparaison des concentrations observées/concentrations cibles :**
 - Avant et après adaptation de posologie.
 - Avec et sans prise en compte des breakpoints (BP) spécifiques des bactéries pour les infections documentées⁽²⁾.

Tableau 1 : Description du traitement

Molécule	Nb de patients	Nb de dosages	Posologie (mg)	Posologie (mg/kg)	Première dose (mg/kg)
Amikacine	136	270	1781 \pm 438	23,3 \pm 5,2 (n=95)	23,3 \pm 5,2
Gentamicine	102	150	544 \pm 158	7,4 \pm 2,2 (n=37)	7,3 \pm 2,0
Tobramycine	31	48	567 \pm 157	9,3 \pm 1,7 (n=21)	8,3 \pm 0,8

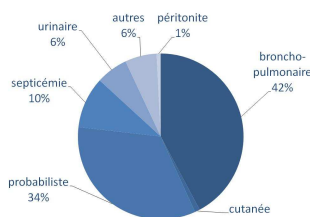


Figure 1 : Répartition des infections

Tableau 2 : Résultats des prélèvements bactériologiques

Bactéries	n (%)	Breakpoint (Amk/Tm-Gm)
Entérobactéries	111 (44,6)	8/4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50 (20,2)	8/4
<i>Acinetobacter spp.</i>	7 (2,8)	8/4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0,8)	8/4
<i>Haemophilus spp.</i>	9 (3,6)	16/4
<i>Staphylococcus aureus</i>	36 (14,5)	8/1
SCN	11 (4,4)	8/1
<i>Streptococcus spp.</i>	18 (7,3)	-
Autres	4 (1,6)	-

(SCN : Staphylocoques à coagulase-négative)

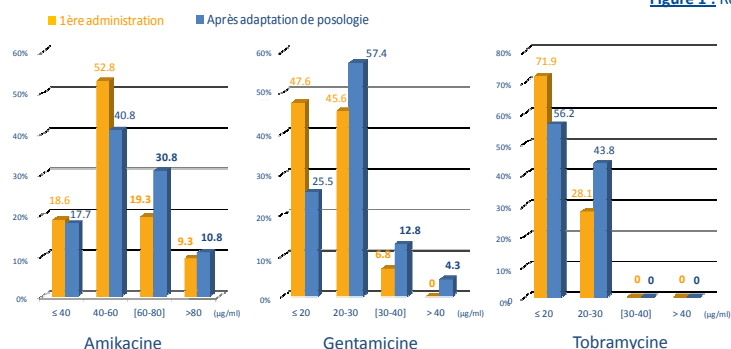


Figure 2 : Répartition des concentrations au pic d'aminosides (%) avant et après adaptation de posologie

Tableau 3 : Comparaison des résultats prenant en compte les BP spécifiques des bactéries retrouvées

	Atteinte des valeurs cibles (en %)		
	AK	GM	TM
BP non spécifiques	19,3	6,8	0
BP spécifiques d'espèces	19,3	14,2	8,6

- Atteinte des objectifs PK/PD dans seulement **28,6%, 6,8% et 0%** des dosages pour l'AK, la GM et la TM respectivement.
- Faible amélioration** des résultats après adaptation de posologie et prise en compte des BP spécifiques d'espèce.
- Importance de la prise en compte de la CMI** déterminée par E-test dans la détermination de l'objectif thérapeutique (variable entre les populations de patients).
- Augmentation des posologie initiales** nécessaire chez les patients de réanimation (infections sévères, souches de sensibilité diminuée, traitement probabiliste fréquent).

CONCLUSION

- Les recommandations de posologie d'aminosides de l'ANSM ne sont pas suffisantes pour atteindre les objectifs PK/PD dans notre population de réanimation.
- Ceci peut être expliqué par une importante variabilité PK observée dans cette population, principalement au niveau du Vd (choc septique, ventilation mécanique, œdèmes...).
- L'absence de détermination de CMI a probablement sous-évalué le taux d'atteinte des objectifs PK/PD dans notre étude. Cependant, compte tenu du risque élevé d'infections à souches de sensibilité diminuée dans cette population, des objectifs de concentration élevés sont recommandés afin de prévenir l'émergence des souches résistantes.
- Une posologie initiale plus élevée et un dosage plasmatique précoce pourraient permettre d'obtenir de concentrations aux pics efficaces chez les patients de réanimation.**