



## ORIGINAL ARTICLE

## Population pharmacokinetics of amikacin in Algeria: implications for dosing optimization and individualized therapy

Fatima Zohra BOUAOUA<sup>1</sup>, Houari TOUMI<sup>2</sup>, Karim BOULESBIAAT<sup>3</sup>, Habiba FETATI<sup>2</sup>, Hocine GACEM<sup>3</sup>, Farida BOUCHNAK<sup>4</sup>, Abdelrahmane ABDAOUI<sup>2</sup>, Zahia HAZMOUNE<sup>1</sup>, Badis FOUGHALI<sup>1</sup>, Soumia BOUDJEMAA<sup>3</sup>, Sabah BENBOUDIAF<sup>1</sup>, Fatma Zohra BOUDIA<sup>2</sup>, Rafika LAICHE<sup>3</sup>, Faiza BOUCHALA<sup>5</sup>, Kamel MANSOURI<sup>4</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Amikacin is a bactericidal aminoglycoside widely used in the treatment of severe infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Its clinical use is limited by significant interindividual pharmacokinetic variability and the risk of nephrotoxicity and ototoxicity. Its narrow therapeutic window complicates dose individualization, making it challenging to optimize efficacy while minimizing toxicity. The objective of this study was to develop an initial dose adjustment approach for amikacin based on a population pharmacokinetic (PKpop) model integrated with therapeutic drug monitoring (TDM), in order to propose optimized dosing regimens. **Materials and Methods:** A retrospective and prospective study was conducted in hospitalized patients receiving amikacin. Plasma concentrations were measured using an immunoenzymatic method and modeled using a nonlinear mixed-effects approach. Covariates assessed included body weight and creatinine clearance. Monte Carlo simulations were performed on 1,000 virtual patients to evaluate the probability of target attainment for minimum (C<sub>min</sub>) and maximum (C<sub>max</sub>) plasma concentrations. **Results:** Among the 50 patients with normal renal function included (MDRD: 115.8 ± 13 mL/min), a one-compartment model was selected, estimating a population volume of distribution (V<sub>pop</sub>) of 23.3 L, 70.8 L, and 21.5 L, and a population clearance (Cl<sub>pop</sub>) of 2.4 L/h, 6.5 L/h, and 2.7 L/h for children, adults, and elderly patients, respectively. Relative standard errors were low, indicating good model precision and stability. Simulations demonstrated that optimal doses to achieve target concentrations varied by age group: 50 mg/kg every 24 hours for adults, and 20 mg/kg every 36–48 hours for children and elderly patients. **Discussion:** These findings suggest that standard dosing regimens are often insufficient to meet efficacy and safety targets. Integrating population pharmacokinetics with therapeutic drug monitoring enables dose individualization, improves treatment efficacy, and reduces the risk of toxicity.

**Keywords:** Amikacin, population pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, simulation.

1- Faculté de médecine, Université Constantine 3 – Salah Boubnider, Algérie. 2- Faculté de médecine, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Algérie. 3- Faculté de médecine, Université de Batna 2 – Mostefa Ben Boulaïd, Algérie. 4- Faculté de médecine, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda, Algérie. 5- Faculté de médecine, Université Ferhat Abbas Sétif 1, Algérie.

**Received:** 27 Feb 2026

**Accepted:** 28 Mar 2026

**Correspondance to:** Fatima BOUAOUA  
E-mail : fatima.bouaoua@univ-constantine3.dz

### 1. INTRODUCTION

Parmi les aminosides, l'amikacine occupe une place privilégiée, souvent considérée comme l'ultime option thérapeutique de cette classe en raison de sa résistance particulière aux enzymes capables d'inactiver la majorité des autres molécules apparentées. Cependant, comme les autres aminosides, l'amikacine présente une toxicité rénale et auditive bien établie, ce qui limite son utilisation

clinique. Cette contrainte est accentuée par son index thérapeutique étroit, réduisant considérablement la marge de sécurité, notamment chez les patients fragiles, population pour laquelle elle est le plus souvent prescrite [19].

L'amikacine est administrée par perfusion intraveineuse lente d'une durée approximative de 30 minutes, généralement selon le schéma posologique recommandé d'une dose unique quotidienne [1]. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) s'avère indispensable, en particulier chez les patients à risque. Les aminosides présentent une corrélation établie entre la concentration minimale ( $C_{min}$ ) et la toxicité, ainsi qu'entre la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l'efficacité [17]. Par ailleurs, ils présentent une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante, avec une demi-vie d'élimination pouvant varier de 0,5 à plus de 70 heures et un volume de distribution compris entre 0,15 et 0,8 L/kg. Cette variabilité est particulièrement marquée en cas d'infections sévères, justifiant l'adaptation des doses afin d'atteindre les concentrations cibles [9].

Une variabilité intra-individuelle significative est également souvent observée [17], et la créatininémie explique à elle seule une proportion importante (plus d'un tiers) de la variabilité de la demi-vie d'élimination [25]. D'autres facteurs influencent la pharmacocinétique des aminosides, notamment l'âge, le sexe et l'obésité. Certaines conditions pathologiques, telles que les brûlures étendues, les leucémies, la mucoviscidose, les infections systémiques ou le séjour en soins intensifs, sont associées à une augmentation du volume de distribution [7,10].

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), lorsqu'il est associé à la modélisation bayésienne, constitue une approche efficace pour ajuster les posologies de l'amikacine et atteindre de manière fiable les concentrations cibles [4]. Ces cibles sont définies comme une concentration minimale ( $C_{min}$ ) inférieure à 5 mg/L et une concentration maximale ( $C_{max}$ ) comprise entre 40 et 80 mg/L [8,26].

L'interprétation des concentrations plasmatiques d'amikacine dépend de la sévérité de l'infection, des caractéristiques cliniques et physiopathologiques du patient, ainsi que des modalités d'administration du traitement. En pratique, une  $C_{min}$  trop élevée conduit à prolonger l'intervalle entre deux administrations, tandis qu'une  $C_{max}$  insuffisante, après vérification du dosage, justifie une augmentation prudente de la posologie. La pharmacocinétique de population ( $PK_{pop}$ ) permet d'estimer la valeur la plus probable des paramètres pharmacocinétiques, leur variabilité interindividuelle et les relations quantitatives existant entre les caractéristiques physiopathologiques des patients et leurs paramètres cinétiques [20].

L'objectif de ce travail est d'intégrer les données de suivi thérapeutique et la modélisation  $PK_{pop}$  afin de proposer des schémas posologiques adaptés, garantissant simultanément l'efficacité ( $C_{max}$ ) et la sécurité ( $C_{min}$ ).

## 2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Population

Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective et prospective, de type transversale et évaluatrice à visée descriptive, menée dans quatre centres hospitalo-universitaires du nord de l'Algérie : EHU-Oran, CHU-Alger, CHU-Constantine et CHU-Batna. L'étude a porté sur l'ensemble des patients – enfants, adultes et sujets âgés de plus de 70 ans – hospitalisés dans différents services et ayant reçu un traitement par amikacine d'une durée minimale de trois jours pour diverses infections. Les concentrations plasmatiques d'amikacine ont été recueillies dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique habituel (STP) et de l'étude de pharmacocinétique de population.

Pour les patients inclus de manière prospective, un consentement éclairé a été obtenu, autorisant l'utilisation des prélèvements sanguins réalisés dans le cadre de leur traitement hospitalier pour le dosage de l'amikacine. Pour les données rétrospectives, une autorisation d'accès aux dossiers médicaux et aux fiches de suivi thérapeutique des antibiotiques a été obtenue auprès des établissements concernés. Toutes les données ont été anonymisées et traitées de manière confidentielle afin de respecter la confidentialité des patients.

### Prélèvement et dosage

Les prélèvements sur sang veineux ont été réalisés sur le bras opposé à celui de la perfusion. Le moment de prélèvement pour le dosage de la concentration minimale ( $C_{min}$ ) était 30 minutes avant la perfusion, tandis que pour la concentration maximale ( $C_{max}$ ), il était 30 minutes après la fin de la perfusion [20]. D'autres prélèvements ont été effectués pour le dosage des concentrations à des temps spécifiques ( $t$ ), selon la Figure 1. Pour chaque patient, les prélèvements ( $C_{min}$  et/ou  $C_{max}$  et/ou concentration à temps  $t$ ) ont été utilisés pour le dosage des concentrations plasmatiques. L'analyse a été réalisée par une méthode immunoenzymatique EMIT (*Enzyme Multiplied-based Immunoassay Technology*).

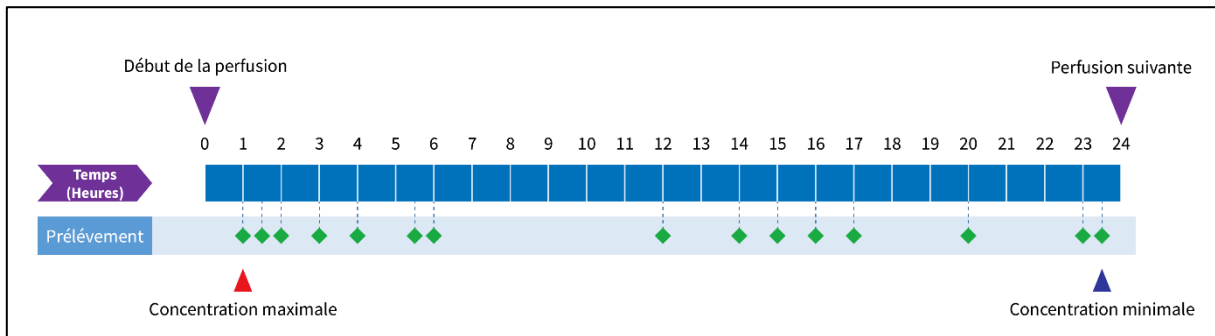


Figure 1.1 Temps de prélèvement pour le dosage des concentrations plasmatiques.

L'étude de la pharmacocinétique de population a exploité toutes les concentrations d'amikacine mesurées afin de déterminer les paramètres prédictifs : la concentration minimale ( $C_{min}$ ), la concentration maximale ( $C_{max}$ ), le volume de distribution de la population ( $V_{pop}$ ) et la clairance de la population ( $Cl_{pop}$ ).

La modélisation pharmacocinétique de population a été réalisée selon la méthode des effets mixtes non linéaires à l'aide du logiciel Monolix. Le modèle pharmacocinétique non linéaire comprenait des effets fixes (paramètres moyens de la population :  $Cl$ ,  $V_d$ ), des effets aléatoires (variabilité interindividuelle) et une erreur résiduelle (variabilité intra-individuelle). Les paramètres  $Cl_{pop}$ ,  $V_{pop}$  et les variabilités interindividuelles ont été estimés. La sélection du modèle a été basée sur la diminution de la fonction objectif OFV, ce qui correspond à l'augmentation de la vraisemblance (réduction du  $-2LL$  dans le cas de Monolix), ainsi que du critère d'information d'Akaike (AIC) et du critère d'information bayésienne (BIC), l'analyse graphique de la convergence de l'approche stochastique ainsi que des graphiques de qualité d'ajustement (*Goodness-of-Fit*) et les *Visual Predictive Checks* (VPC).

Le modèle pharmacocinétique testé était un modèle de perfusion avec élimination linéaire, paramétré par le volume de distribution de la population ( $V_{pop}$ ) et la clairance de la population ( $Cl_{pop}$ ). Des modèles à un ou deux compartiments ont été évalués, le modèle retenu étant celui offrant les meilleurs résultats. L'influence des covariables sur  $V_{pop}$  et  $Cl_{pop}$  a été examinée selon une approche d'ajout/retrait systématique, en conservant celles qui amélioraient le plus la vraisemblance tout en limitant le nombre de paramètres. Après sélection du modèle, une stratification de la population selon l'âge a été réalisée pour améliorer la vraisemblance dans les sujets à fonction rénale normale.

Des simulations de Monte Carlo ont ensuite été effectuées à partir du modèle final pour évaluer différents schémas posologiques d'amikacine. Mille patients virtuels ont été générés en utilisant les paramètres pharmacocinétiques estimés et la variabilité interindividuelle du modèle. Les covariables ont été simulées selon la distribution observée dans la population étudiée. Pour chaque schéma posologique, les concentrations plasmatiques ont été simulées et les probabilités d'atteinte des cibles pharmacocinétiques calculées [16, 23].

Lors des simulations, les covariables ont été générées selon une distribution normale basée sur la moyenne et l'écart-type observés, tandis que les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été simulés selon une distribution log-normale pour refléter la variabilité interindividuelle. Les simulations ont couvert des doses de 20, 30 et 50 mg/kg, avec possibilité d'évaluer d'autres doses si nécessaire. Des simulations ont également reproduit les conditions initiales de prélèvement et ont exploré des intervalles d'administration de 24, 36 et 48 heures pour chaque groupe d'âge.

L'évaluation des schémas posologiques a été réalisée en deux étapes. Dans un premier temps, le pourcentage de patients atteignant un seul critère de concentration a été déterminé, soit une  $C_{min} < 5$  mg/L, soit une  $C_{max}$  comprise entre 40 et 80 mg/L. Dans un second temps, l'analyse a porté sur les individus remplissant simultanément ces deux critères. Un seuil de 80 % de patients atteignant les cibles a été retenu comme critère pour juger de l'adéquation des schémas posologiques testés [22]. L'objectif des simulations était d'identifier, pour chaque groupe d'âge étudié, le schéma posologique offrant la probabilité la plus élevée d'atteinte des concentrations cibles, tout en minimisant le risque de toxicité.

### 3. RÉSULTATS

L'étude a inclus 50 patients, dont l'âge moyen était de  $49 \pm 21$  ans, avec une majorité d'hommes (sex-ratio = 1,5). Un total de 112 concentrations plasmatiques a été exploité pour l'analyse. Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques ainsi que les paramètres du suivi thérapeutique pharmacologique sont présentés dans le tableau récapitulatif (tableau 1). La majorité des patients

était admise au service de réanimation médicale et chirurgicale (> 40 %), environ un tiers au service d'urologie-néphrologie, et plus de 10 % au service des brûlés.

**Tableau 1.** Caractéristiques démographiques et biologiques des patients.

	Moyenne	Écart type
Âge (ans)	49	21
Poids corporel (kg)	60	22
Dose (mg)	850	551,80
Posologie (mg/kg)	13,5	8,6
Cmin (mg/l)	3,5	4,5
Cmax (mg/L)	49,8	23,5
DFG (ml/min)	115,8	13
Durée de traitement (jours)	6	3

L'amikacine a été administrée en association avec d'autres antibiotiques, principalement des  $\beta$ -lactamines, la vancomycine, les imidazolés, les quinolones et la colistine. Parmi les  $\beta$ -lactamines, plus d'un tiers des prescriptions concernaient des céphalosporines, la céfotaxime étant la molécule la plus fréquemment utilisée. Sur le plan clinique, les infections urinaires constituaient l'indication la plus fréquente, particulièrement au sein du service d'urologie-néphrologie, suivies des septicémies, des infections pulmonaires, des infections cutanées, des péritonites et des endocardites.

Parmi les agents pathogènes identifiés, *Pseudomonas* spp. et *Escherichia coli* étaient les plus fréquents (7 % chacun), suivis de *Klebsiella* spp. (5 %). D'autres germes ont été isolés à des fréquences moindres, notamment *Streptococcus* spp., divers bacilles à Gram négatif, des entérocoques et *Staphylococcus aureus*.

#### Résultats du dosage de concentrations minimales et maximales de l'amikacine

La cible thérapeutique pour les concentrations minimales (Cmin < 5 mg/L) a été atteinte dans 80 % des cas, tandis que 60 % des concentrations maximales des patientes (Cmax) se situaient dans l'intervalle recommandé de 40 à 80 mg/L. Cependant, seulement 12 % des patients ont atteint simultanément les deux cibles de Cmin et Cmax.

#### Résultats de pharmacocinétique de population

Le modèle pharmacocinétique testé correspondait à une perfusion avec élimination linéaire, paramétrée sur le volume de distribution de la population (Vpop) et la clairance de la population (Clpop). Le modèle monocompartmental a été retenu, considéré comme le plus approprié pour l'analyse des concentrations minimales et maximales d'amikacine, conformément à la littérature [2,16,24].

Parmi les modèles testés, le modèle combiné incluant le poids corporel centré comme covariable s'est révélé le plus performant pour décrire les données de la population étudiée. Les paramètres pharmacocinétiques individuels, estimés par approche bayésienne, suivaient une distribution normale, confirmant l'adéquation globale du modèle.

L'analyse initiale de pharmacocinétique de population a été réalisée sans distinction d'âge. Cependant, afin d'améliorer la distribution des effets aléatoires standardisés et la robustesse du modèle, la population a été stratifiée en trois tranches d'âge (enfants, adultes et sujets âgés). La vraisemblance (-2 x log-likelihood) était réduite par rapport au même modèle de la population initiale et la convergence était très stable. Les résultats des différents paramètres pharmacocinétiques, ainsi que leurs variabilités interindividuelles et erreurs standards relatives (ESR), sont résumés dans le tableau 2.

Le volume de distribution (Vpop) et sa variabilité interindividuelle ( $\omega V$ ) étaient respectivement de 23,3 L (0,1), 70,8 L (0,0) et 21,5 L (0,2) chez les enfants, les adultes et les sujets âgés. Les ESR pour Vpop étaient faibles, comprises entre 0,0 et 16,3 %.

La clairance estimée (Clpop) et sa variabilité interindividuelle ( $\omega Cl$ ) étaient respectivement de 2,4 L/h (1,1), 6,5 L/h (2,5) et 2,7 L/h (0,7) pour les enfants, les adultes et les sujets âgés. Les ESR des clairances étaient faibles (entre 13 et 23 %), tandis que celles des variabilités interindividuelles  $\omega Cl$  étaient plus élevées, variant de 27 à 44 % selon les sous-groupes.

#### Résultats de la simulation

L'objectif des simulations était d'identifier le schéma posologique optimal en termes de probabilité d'atteinte des concentrations cibles pour chacun des groupes d'âge. Les simulations ont été réalisées sur des patients virtuels générés à partir des données initiales, en respectant la structure du modèle final considéré comme stable dans l'intervalle de 5 à 95 percentiles, tout en conservant les mêmes caractéristiques cliniques et paramètres pharmacocinétiques. Les différentes posologies testées, associées aux trois intervalles

d'administration, ainsi que le pourcentage de sujets atteignant le critère de  $C_{min} < 5 \text{ mg/L}$ , sont résumés dans le tableau 3. Le pourcentage de sujets répondant au critère de  $C_{max}$  [40–80 mg/L] pour un intervalle d'administration de 24, 36 et 48 heures est présenté dans le tableau 4.

**Tableau 2.** Résumé des paramètres de population pour les différentes tranches d'âge.

Paramètre	Tranche d'âge		
	Enfants	Adultes	Sujets âgés
Convergence	Très stable	Très stable	Très stable
Rétrécissement V / CI (%)	-0,4 / 1	8,7 / -20,3	-29,6/-9,9
Hors prédiction (%)	7,2	9,5	0
Vraisemblance (-2LV)	74,9	263,9	5,6
Nombre de condition	7,3	217	31,8
$V_{pop}$ (L) (ESR%)	23,3 L (0,5)	70,8 L (0,0)	21,5 L (16,3)
$\omega$ V (ESR%)	1,0 L/kg	1,1L/kg	0,3 L/kg
$\omega$ V (ESR%)	0,1	0,0	0,2
CI <sub>pop</sub> (L/H) (ESR%)	2,4 (16)	6,5 (22,5)	2,7 (13)
$\omega$ CI (ESR%)	1,1 (27,5)	2,5 (31)	0,7 (43,6)
a	0,0	0,1	0,0
b	0,5	1,3	0,3

**Tableau 3.** Pourcentage de sujets répondant au critère en fonction de la dose pour une  $C_{min} < 5 \text{ mg/L}$  et un intervalle d'administration de 24, 36 et 48 heures.

Intervalle	Administration chaque 24 heures			Administration toutes 36 heures			Administration chaque 48 heures			
	Dose (mg/kg)	20	30	50	20	30	50	20	30	50
% Adultes		96,7	96,9	95,4	95	90	86,1	95,7	93,8	89,8
% Enfants		79,6	71,4		91,4	86,1		93,3	92,5	
% Âgés		75	58		96,6	90,6		99	97,7	

**Tableau 4.** Pourcentage de sujets répondant au critère en fonction de la posologie pour une  $C_{max}$  [40-80] mg/L et un intervalle d'administration de 24, 36 et 48 heures.

Intervalle	Administration chaque 24 heures			Administration toutes les 36 heures			Administration chaque 48 heures			
	Dose (mg/kg)	20	30	50	20	30	50	20	30	50
% Adultes		3,2	22,1	79,8	1	13,2	82	0,9	8,3	79,9
% Enfants		5,5	34,4		2,8	27,8		1,9	22,9	
% Âgés		81,8	20,1		95,9	34,2		92,6	32,8	

Lorsque l'on considère un seul critère par posologie, soit la  $C_{min}$  limite, soit la  $C_{max}$  seuil, de nombreux schémas posologiques permettent d'atteindre le seuil de 80 % de sujets répondants, que l'intervalle soit de 24, 36 ou 48 heures.

Une deuxième évaluation a été effectuée en combinant les deux critères simultanément ( $C_{min}$  et  $C_{max}$ ). Le choix de l'intervalle thérapeutique cible et l'impact des modifications de la posologie journalière sont illustrés dans le tableau 5, qui présente le pourcentage d'enfants, d'adultes et de sujets âgés répondant aux deux critères de  $C_{min}$  et  $C_{max}$ .

**Tableau 5.** Pourcentage des patients répondant à un critère double de  $C_{min}$  et  $C_{max}$ .

Fourchette	$C_{max} \in [40-80] / C_{min} < 5$			
	Intervalle (h)	24	36	48
% Adultes (50mg/kg)		79.5	71.6	72.2
% Enfants (30 mg/kg)		15	19.5	18.2
% Sujets âgés (20 mg/kg)		65.6	94.3	92.1

#### 4. DISCUSSION

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), associé à l'estimation des concentrations plasmatiques par approche bayésienne, constitue une méthode récente et efficace pour ajuster les doses d'aminoglycosides, notamment l'amikacine. Cette approche permet de mieux contrôler les concentrations plasmatiques et de les maintenir dans les plages thérapeutiques recommandées. La variabilité observée dans la réponse, malgré des posologies similaires, s'explique principalement par la variabilité inter- et intra-individuelle propre à l'amikacine.

La répartition des patients inclus, avec une prédominance des admissions en réanimation et une proportion importante provenant du service d'urologie-néphrologie, reflète la gravité clinique des infections traitées et concorde avec les observations de Logre et al., qui rapportent une majorité de patients hospitalisés en services médicaux et chirurgicaux. Cette distribution souligne l'utilisation de l'amikacine dans des contextes nécessitant une prise en charge intensive et un suivi rigoureux des concentrations plasmatiques [18].

Les infections urinaires représentaient les principales indications, suivies des septicémies, infections pulmonaires, cutanées, péritonites et endocardites. Les germes identifiés étaient dominés par *Pseudomonas*, accompagnés d'*Escherichiacoli*, *Klebsiella*, streptocoques, entérocoques et *Staphylococcus aureus*, résultats comparables à ceux rapportés au CHU d'Oran et au Centre des Grands Brûlés en Tunisie [12, 14].

Dans notre étude, la posologie la plus couramment administrée chez les patients à fonction rénale normale était de 10 à 15 mg/kg/jour, inférieure aux recommandations classiques de 15–30 mg/kg/jour, avec un maximum de 30 mg/kg/jour au début du traitement pour les infections graves ou les bactéries moins sensibles (CMI élevée) [2]. Cette variabilité reflète l'adaptation clinique en fonction de la sévérité de l'infection et de l'agent bactérien identifié ou suspecté.

Concernant les concentrations plasmatiques, la moyenne des Cmin était inférieure à la cible de 5 mg/L, 80 % des valeurs étant en dessous de ce seuil, ce qui s'approche des observations de Boidin (Cmin moyenne = 2,7 mg/L) [4]. Pour les Cmax, nos résultats (40–80 mg/L) montrent que 60 % des patients atteignaient la cible, comparable aux données de Bressolle (Cmax moyenne =  $54,1 \pm 17,3$  mg/L) [6]. Seuls six patients ont simultanément rempli les critères d'efficacité (Cmax dans l'intervalle cible) et de sécurité (Cmin < 5 mg/L), soulignant la difficulté d'atteindre simultanément les seuils thérapeutiques et sécuritaires dans cette population.

Les résultats concordent avec l'étude de Clément Boidin sur la recherche de la dose initiale d'amikacine, a utilisé des doses de 850-3000 mg/jour et a conclu que pour atteindre des concentrations maximales cibles, il faut utiliser des doses plus fortes [6]. Cette étude de pharmacocinétique de population de l'amikacine chez des patients normorénaux hospitalisés a permis de mettre en évidence des différences marquées selon les tranches d'âge, avec des implications importantes pour l'individualisation des schémas posologiques.

Chez les enfants, le volume de distribution (Vpop) était de 23,3 L (1,02 L/kg) avec un RSE de 0,53 %, tandis que la clairance (Clpop) était de 2,4 L/h avec une variabilité interindividuelle élevée ( $\omega_{CI} = 1,11$ ). Ces résultats reflètent la maturation variable des fonctions rénales et hémodynamiques chez cette population, qui influence fortement l'élimination de l'amikacine. Cette variabilité interindividuelle justifie un ajustement précis de la dose initiale et un suivi rapproché des concentrations plasmatiques pour atteindre les objectifs thérapeutiques sans exposer les patients à un risque accru de toxicité.

Chez les adultes, le Vpop moyen était de 70,8 L (1,04 L/kg) avec une variabilité minimale, indiquant une distribution relativement homogène et prévisible de l'amikacine. La stabilité des paramètres pharmacocinétiques permet d'appliquer des schémas posologiques standardisés avec une probabilité élevée d'atteindre les cibles de Cmin et Cmax, bien que le suivi thérapeutique reste recommandé pour les patients à risque ou présentant des comorbidités. Chez les sujets âgés, le Vpop était de 21,5 L (0,33 L/kg) avec une clairance de 2,74 L/h et une variabilité interindividuelle plus importante. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la diminution de la masse corporelle maigre, la variabilité de la fonction rénale résiduelle et la présence de comorbidités. Une dose non ajustée pourrait conduire à des concentrations plasmatiques élevées et augmenter le risque de néphro- et ototoxicité.

Les volumes de distribution observés dans notre étude sont supérieurs aux valeurs classiquement rapportées par Lacarelle (0,15–0,8 L/kg) [17], suggérant une diffusion plus étendue de l'amikacine dans les compartiments corporels. Cette augmentation pourrait refléter des différences physiologiques propres à notre population, notamment liées à l'hydratation, à la masse maigre ou à l'état inflammatoire. Le Vd mesuré chez nos patients est proche de celui décrit par Albanell Fernández [2], ce qui confirme la cohérence de nos données avec la littérature récente.

Chez les sujets âgés, le Vd plus faible, associé à une clairance légèrement plus élevée que chez les enfants, indique que l'âge modifie la pharmacocinétique de l'amikacine. Bien que la clairance reste globalement dans les plages attendues, la variabilité interindividuelle reste élevée chez les enfants et les sujets âgés, soulignant la nécessité d'un ajustement individualisé des doses. Ces valeurs sont comparables à celles rapportées par Fortuna et Blanco [11, 23], ce qui renforce la robustesse de notre modèle pharmacocinétique.

La variabilité individuelle du Vd estimée à 41 % reflète des différences physiologiques significatives telles que l'état hémodynamique, l'inflammation, le gain de poids lié au remplissage et l'hypoalbuminémie [5]. Plusieurs études ont montré que la pharmacocinétique de l'amikacine est fortement influencée par l'âge, le poids et la fonction rénale. Marsot et al. ont rapporté une grande hétérogénéité interindividuelle [21], tandis que Fortuna et al. ont souligné l'importance de la clairance rénale dans la variabilité des concentrations plasmatiques [11]. Enfin, l'atteinte d'un rapport  $C_{max}/MIC \geq 8$ , essentiel pour l'efficacité bactéricide, est difficile sans adaptation posologique, comme l'ont montré plusieurs travaux [4,16]. Nos résultats confirment que l'utilisation de schémas posologiques standards peut conduire à des concentrations suboptimales, et que l'intégration de la pharmacocinétique de population et du suivi thérapeutique pharmacologique est indispensable pour individualiser les doses, optimiser l'efficacité et réduire le risque de toxicité.

Les travaux d'Illamola mettent en évidence la pertinence des modèles bayésiens intégrés dans les logiciels cliniques pour affiner les prévisions pharmacocinétiques [15]. DeLattre [9, 10] a, quant à lui, contribué à définir des stratégies PK/PD adaptées à la pratique hospitalière, soulignant l'importance de l'ajustement individualisé des posologies.

Dans notre étude, les résultats de la pharmacocinétique de population, complétés par les mesures individuelles, ont montré que les concentrations cibles d'amikacine étaient rarement atteintes avec les schémas posologiques standards. Pour pallier cette lacune, un volet spécifique a exploré l'adaptation des doses en tenant compte de la variabilité inter- et intra-individuelle. Des simulations de Monte Carlo ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de différents schémas posologiques et de déterminer ceux offrant la meilleure probabilité d'atteinte des cibles  $C_{min}$  et  $C_{max}$ .

L'établissement des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine constitue une étape préliminaire essentielle pour l'adaptation posologique. Il permet d'évaluer différents schémas en fonction des marges de sécurité et d'efficacité, de prédire la probabilité d'atteindre les concentrations cibles et d'optimiser l'efficacité bactéricide tout en minimisant le risque de toxicité. L'ensemble de ces résultats confirme l'importance de l'intégration de la pharmacocinétique de population, du suivi thérapeutique pharmacologique et des simulations pour individualiser les posologies, particulièrement chez les populations pédiatriques et âgées.

Plusieurs schémas posologiques ajustés au poids corporel ont été testés, incluant des doses uniques allant jusqu'à 50 mg/kg lorsque les critères pharmacocinétiques n'étaient pas atteints. Différents intervalles d'administration pour les doses répétées ont également été évalués, à 24, 36 et 48 heures, conformément aux pratiques rapportées dans la littérature [4,16].

Les simulations ont permis d'identifier les schémas posologiques les plus adaptés selon les groupes d'âge. Chez les enfants (< 13 ans), une dose de 30 mg/kg administrée toutes les 36 ou 48 heures semblait la plus appropriée pour atteindre une  $C_{min} < 5$  mg/L. Toutefois, même à cette posologie chaque 24 heures, la probabilité d'atteindre la  $C_{max}$  cible restait faible (35 %).

Ces observations confirment que le respect des schémas posologiques standards et des concentrations plasmatiques recommandées est souvent difficile à atteindre sans individualisation. Elles soulignent l'importance des simulations pharmacocinétiques et du suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie selon l'âge et les caractéristiques physiopathologiques des patients, afin d'optimiser l'efficacité tout en limitant le risque de toxicité.

Les simulations ont permis d'identifier les schémas posologiques les plus adaptés selon les groupes d'âge. Chez les enfants (< 13 ans), une dose de 30 mg/kg administrée toutes les 36 ou 48 heures semblait la plus appropriée pour atteindre une  $C_{max} \in [40-80$  mg/L] tout en maintenant une  $C_{min} < 5$  mg/L. Toutefois, même à cette posologie, la probabilité d'atteindre la  $C_{max}$  cible restait faible (35 %), alors que 65 % des enfants présentaient des  $C_{min}$  inférieures à 5 mg/L.

Chez les adultes (13-70 ans), la dose de 30 mg/kg/j ne permettait pas d'atteindre les concentrations maximales cibles. Une augmentation à 50 mg/kg toutes les 24 heures améliorerait significativement l'atteinte de la  $C_{max}$  (79,8% > 40 mg/L), un espacement des doses à 36 ou 48 heures ne réduisait pas l'efficacité ni la sécurité, avec 86,1-89,8 % des  $C_{min} < 5$  mg/L.

Lorsque l'on considère un seul critère ( $C_{min}$  ou  $C_{max}$ ), de nombreux schémas posologiques permettaient d'atteindre le seuil de 80 % de répondants, quelle que soit la durée de l'intervalle d'administration (24, 36 ou 48 heures). Une deuxième évaluation combinant les deux critères simultanément ( $C_{min}$  et  $C_{max}$ ) a été réalisée afin de déterminer l'impact de la modification de la dose quotidienne et de l'intervalle thérapeutique sur l'atteinte des cibles pharmacocinétiques.

Avec ces critères, les enfants normorénaux apparaissent particulièrement peu répondeurs aux ajustements posologiques, n'atteignant que rarement simultanément les objectifs d'efficacité et de sécurité, quelle que soit la dose ou l'intervalle d'administration. Le schéma le plus performant restait 30 mg/kg toutes les 36 à 48 heures, mais la probabilité d'atteinte des cibles ( $C_{max}$  40-80 mg/L et  $C_{min} < 5$  mg/L) était limitée à environ 19 %.

Chez les sujets normorénaux âgés de 13 à 70 ans, les concentrations cibles n'étaient atteintes qu'après augmentation de la dose jusqu'à 50mg/kg (3 g/j) administrée toutes les 24 heures. Ces résultats concordent avec l'étude de Clément Boidin, qui a montré que l'atteinte des concentrations maximales cibles nécessitait des doses élevées estimées à 3,5 g, 2,7 g et 2,5 g pour atteindre des

probabilités de 90 %, 85 % et 80 %, respectivement [4]. À l'inverse, les sujets âgés normorénaux semblaient plus sensibles aux adaptations posologiques, avec une réponse satisfaisante obtenue dès 20 mg/kg toutes les 36 à 48 heures. Les résultats des simulations, concernant les schémas posologiques permettant d'atteindre simultanément les deux critères ( $C_{min} < 5$  mg/L et  $C_{max}$  40–80 mg/L) chez au moins 80 % des patients, sont résumés dans le tableau 5. Ces observations sont en accord avec Ghafari, qui souligne que la dose initiale d'amikacine chez les patients âgés gravement malades ne devrait pas être systématiquement réduite [13].

La variabilité observée dans nos paramètres pharmacocinétiques, en particulier la clairance et le volume de distribution, reflète en grande partie les différences de fonction rénale entre les sous-groupes étudiés. Ces données soulignent la nécessité d'une adaptation posologique individualisée basée sur l'estimation de la fonction rénale et confirment l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique pour optimiser le rapport efficacité-sécurité de l'amikacine.

Cette étude met en évidence une variabilité pharmacocinétique importante chez les patients normorénaux, avec des volumes de distribution souvent supérieurs aux valeurs de référence et une variabilité interindividuelle notable de la clairance. Les simulations ont montré que l'atteinte simultanée des cibles d'efficacité et de sécurité reste limitée avec les schémas standards, en particulier chez les enfants et les adultes, nécessitant parfois des doses plus élevées pour optimiser les  $C_{max}$ , au prix d'un équilibre thérapeutique délicat. Ces résultats confirment que la combinaison du suivi thérapeutique pharmacologique et de la modélisation pharmacocinétique représente un levier efficace pour sécuriser et optimiser l'usage de l'amikacine.

Cette étude présente certaines limites. Bien que la modélisation pharmacocinétique de population ait été réalisée selon des méthodes reconnues et validée en interne. La méthodologie a néanmoins été validée par des personnels qualifiés de l'établissement hospitalier d'Oran, formés à l'étranger en pharmacocinétique de population. L'absence de prise en compte des traitements concomitants constitue également une limite, car les interactions médicamenteuses peuvent modifier l'exposition systémique à l'amikacine et contribuer à la variabilité observée.

La principale limite de cette étude réside dans l'absence de données pharmacodynamiques, notamment la CMI, empêchant une analyse PK/PD complète. Cette contrainte est liée à la nature partiellement rétrospective de l'étude et au manque de matériel pour la détermination systématique de la CMI. De plus, les issues cliniques n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des patients, une validation externe du modèle serait nécessaire pour confirmer sa robustesse. Malgré ces limites, cette étude apporte des données originales sur la pharmacocinétique de population de l'amikacine chez des patients nord-algériens normo-rénaux. Elle constitue une base solide pour l'optimisation des schémas posologiques et le développement du suivi thérapeutique pharmacologique dans le contexte hospitalier local.

## 5. CONCLUSION

L'amikacine demeure un antibiotique clé dans le traitement des infections sévères à bacilles Gram négatif. La variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée, même chez les patients normorénaux, souligne l'importance d'un suivi thérapeutique rigoureux et de l'utilisation de modèles pharmacocinétiques de population. Ces résultats confirment la nécessité d'une individualisation des doses basée sur la modélisation PK/PD et le suivi thérapeutique pharmacologique pour optimiser le rapport efficacité-sécurité. L'intégration de modèles bayésiens dans les outils cliniques de routine apparaît comme une approche prometteuse pour la personnalisation des traitements antibiotiques, permettant d'adapter les schémas posologiques aux caractéristiques physiopathologiques spécifiques de chaque patient et ainsi d'améliorer les résultats cliniques.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest.

**Funding:** This research received no external funding.

## REFERENCES

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, SPILF, GPIP. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. Paris : ANSM ; 2011. p. 1-10. Available from: <https://ansm.sante.fr>
2. Albanell Fernández M, Rodríguez Reyes M, Bastida C, et al. A review of vancomycin, gentamicin, and amikacin population pharmacokinetic models in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*. 2025 Jan. doi: 10.1007/s40262-024-01459-z
3. Aréchiga-Alvarado N, Medellín-Garibay S, Milán-Segovia R, et al. Population pharmacokinetics of amikacin administered once daily in patients with different renal functions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 May;64(5):e02178-19. doi: 10.1128/AAC.02178-19

4. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, et al. Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainments in individual patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Oct;63(11):e00993-19. doi: 10.1128/AAC.00993-19
5. Boyer A, Clouzeau B, M'zali F, et al. Comment utiliser les aminosides en réanimation. *Réanimation.* 2015 Dec;24(6):329-330. doi: 10.1007/s13546-015-1067-1
6. Bressolle F, Gouby A, Martinez J, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Jul;40(7):1682-1689. doi: 10.1128/AAC.40.7.1682
7. Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
8. Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière. Guide clinique : initiation et suivi des aminosides par voie parentérale. Lanaudière : CISSS Lanaudière ; 2022. p. 14-22.
9. Delattre IK, Musuamba FT, Verbeeck RK, Gernier F, et al. Empirical models for dosage optimization of four beta-lactams in critically ill septic patients based on therapeutic drug monitoring. *Clin Biochem.* 2010 Apr;43(6):589-598. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.12.007
10. Evans E, Schentag J, Jusko W. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring.* 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics; 1992.
11. Fortuna A, Gonçalves M, Rocha M, Gonçalves J, et al. Effect of kidney function on amikacin pharmacokinetics on hospitalized patients: knowledge to improve therapy. *Bioequival Bioavailab Int J.* 2017 Sep;1(2):05-15. doi: 10.23880/beba-16000107
12. Frigui S, Bourbiaa Y, Mokline A, et al. Bactériémies nosocomiales : épidémiologie clinique. *Ann Burns Fire Disasters.* 2021 Mar;34(1):10-15.
13. Ghaffari S, Hadi AM, Farhad N, et al. Evaluation of amikacin dosing schedule in critically ill elderly patients with different stages of renal dysfunction. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Sep;29(e1):e56-e61. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002986
14. Guetarni N, Zouagui S, Besbes F, et al. Infections nosocomiales (IN) : enquête de prévalence et identification des facteurs de risque. *Rev Med HMRUO.* 2016;4(2):584-590.
15. Illamola SM, Huynh HQ, Liu X, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Oct;62(10):e00877-18. doi: 10.1128/AAC.00877-18
16. Kato H, Parker S, Roberts J, et al. Population pharmacokinetics analysis of amikacin initial dosing regimen in elderly patients. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jan;10(2):100. doi: 10.3390/antibiotics10020100
17. Lacarelle B, Baltasar A, Bouquet S, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine. *EMC Biol Med.* 2006 Jan;1(1):1-4.
18. Logre E, Enser M, Tanaka S, et al. Amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic in intensive care unit: a prospective database. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):75. doi: 10.1186/s13613-020-00690-4
19. Lopez-Novoa J, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011 Jan;79(1):33-45. doi: 10.1038/ki.2010.337
20. Mallet A, Trouvin JH. *Notion de pharmacocinétique de population.* Paris : Ellipses ; 1990. p. 127-143.
21. Marsot A, Guilhaumou R, Riff R, et al. Amikacin in critically ill patients: a review of population pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Feb;56(2):127-138. doi: 10.1007/s40262-016-0428-x
22. Medellín-Garibay S, Romano-Aguilar M, Parada A, et al. Amikacin pharmacokinetics in elderly patients with severe infections. *Eur J Pharm Sci.* 2022 Aug;175:106219. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106219
23. Perez-Blanco JS, Fernandez EM, Calvo VM, et al. Amikacin initial dosage in patients with hypoalbuminaemia: an interactive tool based on a population pharmacokinetic approach. *J Antimicrob Chemother.* 2020 May;75(8):2222-2231. doi: 10.1093/jac/dkaa158
24. Pressiat C, Kudela A, De Roux Q, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):289. doi: 10.3390/pharmaceutics14020289
25. Résumé des caractéristiques du produit. Amikacine solution pour perfusion par voie intraveineuse. Allemagne ; 2023.
26. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) : les principes. *Rev Med Suisse.* 2008 Jul;4(165):1644-1648. doi: 10.53738/REVMED.2008.4.165.1644