



## ORIGINAL ARTICLE

# Model-Informed Optimization of Amikacin Dosing in Renal Impairment According to KDIGO Classification Using Population Pharmacokinetic Modeling in Algeria

Fatima Zohra BOUAOUA<sup>1</sup>, Houari TOUMI<sup>2</sup>, Karim BOULESBIAAT<sup>3</sup>, Pierre MARQUET<sup>4</sup>, Moufida GHARBI<sup>5</sup>, Hocine GACEM<sup>3</sup>, Djamel MEKNASSI<sup>2</sup>, Sabah BENBOUDIAF<sup>1</sup>, Soumia BOUDJEMAA<sup>3</sup>, Abd Elrahmanne ABDAOUI<sup>2</sup>, Samira BOUKHARBACHE<sup>3</sup>, Yacine KITOUNI<sup>1</sup>, Soumia TIHAMI<sup>1</sup>, Lamine GHANEM LAKHAL<sup>1</sup>, Fatima FELOUAT<sup>1</sup>, Imène SENHADJI<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Amikacin, an aminoglycoside antibiotic, requires careful dose adjustment in patients with renal impairment to optimize therapeutic efficacy while minimizing toxicity. Pharmacokinetic parameters, particularly clearance and volume of distribution, vary according to the severity of renal dysfunction. This study aimed to develop a population pharmacokinetic model of amikacin in patients stratified by KDIGO stages of renal impairment. **Methods:** A multicenter retrospective study was conducted including patients with renal impairment classified from G2 to G5. Amikacin pharmacokinetics were described using a one-compartment model with first-order elimination. Body weight was incorporated as a covariate affecting the volume of distribution. Clearance and volume of distribution were estimated for each KDIGO stage. **Results:** Population clearance decreased with worsening renal function from G2 to G4, with values of 4.3 L/h (G2), 2.2 L/h (G3), and 1.0 L/h (G4), but showed an unexpected increase in G5 (4.5 L/h). The mean volume of distribution was estimated at 0.2 L/kg, 0.5 L/kg, 0.1 L/kg, and 0.2 L/kg for G2 through G5, respectively. Interindividual variability was adequately characterized, with relatively low standard errors, supporting the robustness of parameter estimates. **Conclusion:** This population pharmacokinetic model provides detailed insights into the variability of amikacin disposition across different stages of renal impairment. These findings underscore the importance of individualized, model-informed dosing strategies to optimize amikacin efficacy while reducing the risk of toxicity in this heterogeneous patient population.

**Keywords:** Amikacin, Population pharmacokinetics, Renal impairment, KDIGO classification, Clearance, Volume of distribution, Individual variability.

1. Faculté de médecine, Université Constantine 3 – Salah Bounider, 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. Department of Pharmacology and Toxicology, CHU Limoges, Limoges, France. 5. Faculté de médecine, Université Badji Mokhtar Annaba, Algérie.

**Received:** 31 Mar 2026

**Accepted:** 25 May 2026

**Correspondance to:** Fatima BOUAOUA

E-mail: fatima.bouaoua@univ-constantine3.dz

## 1. INTRODUCTION

L'amikacine, antibiotique de la classe des aminosides, occupe une place importante dans le traitement des infections sévères dues aux bacilles à Gram négatif, en particulier chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs. Son activité antibactérienne est caractérisée par un effet bactéricide concentration-dépendant, pour lequel l'atteinte d'un rapport élevé entre la concentration plasmatique maximale et la concentration minimale inhibitrice (C<sub>max</sub>/C<sub>MI</sub>) constitue un déterminant majeur de l'efficacité thérapeutique. En raison de ces propriétés pharmacodynamiques, l'amikacine est largement utilisée dans la prise en charge d'infections graves telles que les septicémies, les pneumonies sévères, les endocardites, les infections intra-abdominales compliquées et les infections nosocomiales, qui restent associées à une morbidité et une mortalité élevées [1,2].

Sur le plan pharmacocinétique, l'amikacine est un antibiotique hydrophile dont la distribution est principalement limitée au compartiment extracellulaire. Son élimination repose presque exclusivement sur l'excrétion rénale par filtration glomérulaire, faisant de la fonction rénale un déterminant majeur de sa clairance systémique. Par conséquent, toute altération de la fonction rénale peut entraîner une diminution de l'élimination du médicament et une prolongation de sa demi-vie, favorisant ainsi l'accumulation plasmatique et augmentant le risque d'effets indésirables, notamment la néphrotoxicité et l'ototoxicité [3].

La pharmacocinétique des aminosides peut varier considérablement d'un individu à l'autre, en particulier chez les patients insuffisants rénaux ou présentant des affections critiques. Cette variabilité interindividuelle résulte de multiples facteurs physiopathologiques qui peut rendre difficile la prédiction des concentrations plasmatiques, compromettant ainsi l'atteinte des objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques essentiels pour une efficacité optimale tout en minimisant le risque de toxicité [1,4]. Dans ce contexte, le volume de distribution peut être considérablement augmenté et la clairance altérée, en lien avec la physiopathologie sous-jacente et les variations de la fonction rénale [5]

L'amikacine est généralement réservée, chez les patients insuffisants rénaux, aux infections sévères où les alternatives sont limitées, telles que les septicémies, les pneumonies nosocomiales ou les infections intra-abdominales complexes. Ces infections sont souvent causées par des bacilles à Gram négatif multirésistants, notamment *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de BLSE. Dans ce cas, l'objectif thérapeutique est double : atteindre des indices PK/PD optimaux, tels que le rapport aire sous la courbe sur concentration minimale inhibitrice (AUC/CMI), pour maximiser l'efficacité antibactérienne, tout en limitant l'exposition cumulative pour réduire la toxicité rénale et auditive. Étant donné que la pharmacocinétique de l'amikacine est fortement influencée par le degré d'insuffisance rénale, les schémas posologiques standards sont souvent insuffisants, justifiant le recours à des stratégies d'ajustement individualisé basées sur la pharmacocinétique de population [5,6].

L'utilisation de l'amikacine chez les patients présentant une altération de la fonction rénale représente un défi thérapeutique majeur, car sa clairance dépend presque exclusivement de l'élimination rénale. Chez ces patients, une réduction de la filtration glomérulaire peut diminuer l'élimination du médicament, favoriser son accumulation et accroître le risque d'effets indésirables, notamment néphrotoxicité et ototoxicité, tout en rendant plus difficile l'atteinte des concentrations sériques optimales requises pour une efficacité antibactérienne satisfaisante. Dans ce contexte, les approches de modélisation pharmacocinétique de population (PKpop) s'avèrent particulièrement utiles pour optimiser le schéma posologique. En effet, elles permettent non seulement de caractériser la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques, mais également d'identifier et de quantifier l'impact des covariables cliniques [6].

La variabilité pharmacocinétique de l'amikacine chez les patients insuffisants rénaux est significative et ne peut être expliquée uniquement par la clairance de la créatinine estimée. D'autres facteurs, tels que le volume de distribution qui est influencé par l'état d'hydratation, la présence d'œdèmes ou l'hypoalbuminémie ainsi que des covariables démographiques comme l'âge et le poids corporel, jouent un rôle important. Par ailleurs, le calcul de la dose d'amikacine basé uniquement sur le poids du patient est souvent inadapté [6,7].

Les modalités de suppléance rénale, qu'il s'agisse d'hémodialyse intermittente, de dialyse continue ou de techniques extracorporelles d'épuration, modifient de manière substantielle l'élimination de l'amikacine et contribuent à l'hétérogénéité pharmacocinétique observée dans cette population. Ces différences interindividuelles expliquent pourquoi certains patients peuvent atteindre des concentrations plasmatiques insuffisantes pour une efficacité optimale, tandis que d'autres risquent une accumulation excessive et une toxicité accrue [2,8]. Chez les patients insuffisants rénaux, il est recommandé de privilégier un schéma à dose unique journalière (DUJ), de réaliser des dosages plasmatiques des concentrations minimales et maximales pour ajuster la posologie et l'intervalle entre les injections. La première injection d'amikacine correspond à la dose standard, quelle que soit la gravité de l'insuffisance rénale, y compris en cas d'épuration extrarénale. Pour les patients sous dialyse, l'injection doit être réalisée 2 à 4 heures avant la séance, et l'hémodialyse élimine rapidement le médicament, avec plus de 90 % de la dose retirée en quatre heures [9]. Chez les patients sous dialyse péritonéale, l'amikacine peut être administrée dans la poche de dialysat à une dose de 2 mg/kg/jour. Cette approche permet d'atteindre des concentrations efficaces dans le liquide de dialyse pour traiter la péritonite liée à la dialyse tout en limitant l'exposition systémique et la toxicité. Le suivi des concentrations plasmatiques et intrapéritonéales est recommandé afin d'ajuster la posologie si nécessaire [10,11].

L'approche de pharmacocinétique de population est utilisée pour quantifier de manière rigoureuse la variabilité pharmacocinétique interindividuelle en utilisant des modèles à effets mixtes non linéaires, ce qui permet non seulement d'estimer les paramètres pharmacocinétiques moyens d'un médicament, mais aussi d'identifier et de mesurer l'influence de caractéristiques individuelles (covariables) telles que l'âge, le poids corporel ou d'autres facteurs cliniques sur la clairance et le volume de distribution [12].

Ces covariables expliquent en grande partie la variabilité observée dans les paramètres pharmacocinétiques et justifient l'ajustement individualisé des doses et renforcent l'intérêt de la pharmacocinétique de population comme outil pour optimiser les schémas thérapeutiques dans des populations hétérogènes. [13].

## 2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Population

*Type de l'étude* : il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique avec recueil rétrospectif et prospectif des données. La population étudiée comprenait des patients adultes et gériatriques présentant une insuffisance rénale, hospitalisés dans les services d'urologie, de réanimation, de cardiologie, de brûlés et autres, au sein de quatre centres hospitaliers universitaires algériens situés à Oran, Batna, Constantine et Alger.

Les critères d'inclusion étaient tout patient ayant reçu de l'amikacine et disposant d'au moins une mesure de concentration plasmatique minimale (Cmin) et/ou maximale (Cmax) réalisée dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ou d'une concentration plasmatique à un temps intermédiaire (T). Pour chaque patient, les données démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées. La fonction rénale a été estimée à l'aide de la formule MDRD et les patients ont été classés selon les critères KDIGO.

#### *Prélèvement et dosage*

Les prélèvements ont été réalisés sur sang veineux collecté dans des tubes EDTA. La concentration minimale (Cmin) a été mesurée 30 minutes avant la perfusion suivante, tandis que la concentration maximale (Cmax) a été déterminée 30 minutes après la fin de la perfusion. Un prélèvement supplémentaire a été effectué à un temps intermédiaire (T), compris entre 1 et 23 heures après la perfusion, afin d'établir un profil pharmacocinétique complet. La durée du traitement était laissée à l'appréciation du prescripteur, et aucune réinjection n'était recommandée si la Cmin dépassait 5 mg/L.

Les concentrations plasmatiques d'amikacine ont été quantifiées par la technique immunoenzymatique EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique), avec une limite de détection de 2,5 mg/L et six points de calibration sur la plage 2,5–50 mg/L. Les échantillons ont été centrifugés, et ceux non analysés immédiatement ont été conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'au dosage.

#### *Modélisation pharmacocinétique de population*

Toutes les concentrations plasmatiques recueillies ont été utilisées pour construire un modèle pharmacocinétique de population. Un modèle à perfusion intraveineuse avec élimination linéaire a été testé et comparé à des modèles à un et deux compartiments, le modèle final étant retenu pour sa meilleure adéquation aux données observées. Les principaux paramètres estimés comprenaient le volume de distribution populationnel (Vpop) et la clairance populationnelle (Clpop), avec une évaluation de la variabilité interindividuelle. Les patients ont été stratifiés selon les stades KDIGO afin de prendre en compte la sévérité de l'insuffisance rénale.

L'objectif du travail est d'établir le profil pharmacocinétique de population de l'amikacine chez les patients insuffisants rénaux, en évaluant la variabilité interindividuelle de la clairance et du volume de distribution selon les stades d'insuffisance rénale définis par la classification KDIGO. Les résultats ont été présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écart-type, en fonction de la distribution des données.

L'évaluation du modèle a reposé sur l'analyse des graphiques de *goodness-of-fit*, notamment la concordance entre les concentrations observées et prédites. La sélection finale a été guidée par les critères de vraisemblance, en particulier le  $-2 \log$  likelihood ( $-2LL$ ) et le Bayesian Information Criterion (BIC). Une diminution du  $-2LL$  traduit une meilleure adéquation aux données, tandis que le BIC permet de comparer les modèles en intégrant un compromis entre qualité d'ajustement et complexité, le modèle retenu étant celui présentant la plus faible valeur de BIC.

La variabilité interindividuelle a été évaluée à l'aide du shrinkage, reflétant la fiabilité de l'estimation des effets aléatoires et le niveau d'information apporté par les données individuelles. Enfin, les performances prédictives du modèle ont été appréciées par l'analyse des concentrations observées versus prédites et par le pourcentage d'observations situées en dehors de l'intervalle de prédiction à 90 % (PI 90 %)

Les covariables ont été identifiées à l'aide de la méthode classique SCM (*Stepwise Covariate Modeling*), combinant inclusion progressive et élimination régressive, ainsi que de la méthode automatisée COSSAC, qui présélectionne les relations les plus probables via des tests de corrélation. Elle permet ainsi de réduire le nombre de modèles testés et d'optimiser le processus de modélisation [14].

### **3. RÉSULTATS**

Un total de 161 concentrations sériques d'amikacine a été recueilli à partir d'échantillons prélevés chez 85 patients hospitalisés et utilisé pour l'analyse pharmacocinétique de population. La population étudiée présentait un sex-ratio (H/F) de 1,4. Les patients inclus provenaient de quatre centres hospitaliers en Algérie et étaient majoritairement pris en charge dans plusieurs services spécialisés, avec une prédominance pour l'urologie à l'EHU d'Oran, ainsi que la réanimation et la cardiologie. Une minorité de patients a été suivie dans d'autres services, tels que la chirurgie des brûlés, la pneumologie, l'hématologie, la médecine interne et la dermatologie. Les caractéristiques démographiques et biologiques de la population étudiée sont présentées dans le Tableau 1.

#### **Résultats cliniques et microbiologiques**

L'amikacine était principalement prescrite pour les infections urinaires et broncho-pulmonaires, suivies des septicémies, des péritonites, des endocardites, des infections liées aux cathéters et d'autres infections moins fréquentes. L'antibiothérapie initiale était probabiliste dans 67,1 % des cas et documentée sur la base de résultats microbiologiques dans 32,9 % des cas. Les microorganismes isolés étaient majoritairement *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Klebsiella spp.* et *Enterococcus*.

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

	Moyenne ± écart type / %
Age (ans)	55 ± 18
Poids corporel (kg)	69,1 ± 13,9
Créatinine (mg/L)	30,2 ± 22,3
MDRD (ml/min/1,73 m)	41,4 ± 28,2
Hémodialyse	44%
Dialyse péritonéale	23%
Pathologies sous-jacente %	HTA et Diabète (30), Asthme (3), Néphropathie (2)
Traitement associées	B bloquant, Furosémide, Oméprazole, Paracétamol
Type de germes identifiés	Pseudomonas, E. coli, Klebsiella, streptocoque, entérocoque

Les patients présentaient de multiples comorbidités, dominées par l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle, le diabète, l'asthme et le lupus érythémateux disséminé. Les traitements concomitants étaient fréquents : antihypertenseurs (21,2 %), antiulcéreux (12,9 %), diurétiques (7,1 %), anti-inflammatoires (9,4 %) et antalgiques (4,7 %).

Par ailleurs, des interactions médicamenteuses ont été identifiées chez 12 patients sur 85 (14,1 %), impliquant principalement la vancomycine, le furosémide, l'aciclovir et certains traitements cardiovasculaires.

La présence de comorbidités multiples et de traitements potentiellement néphrotoxiques pourrait contribuer à la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de l'amikacine observée dans cette population, soulignant l'intérêt d'une approche basée sur la pharmacocinétique de population pour l'optimisation posologique chez les patients insuffisants rénaux. Les données cliniques des patients sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Données sur l'amikacine et les médicaments associés.

	Moyenne ± écart type / %
Dose d'amikacine (mg)	872 ± 615 (Médiane 500mg)
Posologie d'amikacine (mg/kg)	12,5 ± 7,8
Posologie < 15mg/kg/j	70,6%
Posologie > 15mg/kg/j	29,4%
Cmin (mg/l)	9,1 ± 8,7
Cmax (mg/L)	47,4 ± 27,5
Cmin < 5mg/L	47,5%
Cmax entre (40-80) mg/L	40 %
Durée de traitement (jours)	6 ± 3
Antibiothérapie Probabiliste	67.1%
Antibiothérapie Documenté	32.9%
Antibiotiques concomitants	Vancomycine (néphrotoxique), Céfotaxime, Céftazidime, Imipenème, Ofloxacin, Métronidazole, Colistine

La majorité des patients inclus dans l'étude présentaient une insuffisance rénale, allant d'un stade légèrement réduit (G2) à un stade terminal (G5). Les principaux paramètres biologiques disponibles étaient la créatinine sanguine et le débit de filtration glomérulaire (DFG), estimé selon la formule MDRD. La créatininémie moyenne était de 30,2 ± 22,3 mg/L, tandis que le DFG moyen était de 41,4 ± 28,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, reflétant une altération significative de la fonction rénale dans cette population.

La dose moyenne d'amikacine rapportée au poids corporel était de 12,5 ± 7,8 mg/kg/j, avec une médiane de 8,62 mg/kg/j et des valeurs extrêmes comprises entre 1,75 et 5 mg/kg/j (tableau 3).

Chez les patients hémodialysés, l'administration d'amikacine était réalisée le jour quatre heures avant la séance de dialyse. Pour les patients en dialyse péritonéale, la dose était ajoutée dans la poche de dialysat, conformément aux pratiques thérapeutiques recommandées.

**Tableau 3.** Comorbidités et traitement associés.

Comorbidités	%
HTA	15
Diabète	9
HTA et Diabète	7
Asthme	3
Néphropathie	2
Autres	6
Traitements associés	
TRT cardiovasculaire : B bloquants, IEC, héparine	17
Diurétiques : Furosémide	7
Antiulcéreux : Oméprazole	8
Antalgiques : Paracétamol, AINS, Corticoïdes	12
Autres : Insuline, potassium, calcium, tranquillisants	16

### Résultats du suivi thérapeutique pharmacologique

En considérant la première concentration disponible pour chaque patient, la concentration minimale moyenne (Cmin) était de  $9,1 \pm 8,7$  mg/L, avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 44 mg/L. La concentration maximale moyenne (Cmax) était de  $44,4 \pm 27,5$  mg/L, avec des extrêmes compris entre 9 et 112 mg/L.

Une proportion de 40 % des Cmax se situait dans l'intervalle thérapeutique recommandé de 40 à 80 mg/L. Par ailleurs, la cible relative aux concentrations minimales (Cmin < 5 mg/L) était atteinte chez 47,5 % des patients. L'atteinte simultanée des deux objectifs pharmacocinétiques restait toutefois limitée, ne concernant que 6 % des cas (tableau 3).

### Résultats de pharmacocinétique de population

#### Construction du modèle pharmacocinétique

Le modèle pharmacocinétique testé reposait sur une perfusion intraveineuse avec un compartiment unique et une élimination linéaire, paramétré par le volume de distribution de la population (Vpop) et la clairance de la population (Clpop). Deux modèles structuraux ont été évalués, à un et à deux compartiments, et le modèle à un compartiment s'est avéré le plus approprié pour décrire les données de la population étudiée. Ce choix est en accord avec les travaux de Tod et al., qui ont également utilisé un modèle à un compartiment pour estimer ces paramètres [15]. Le poids corporel, intégré comme covariable du volume de distribution sous forme de poids centré (poids individuel divisé par le poids moyen de la population), a amélioré l'ajustement du modèle et a été retenu dans le modèle final. En revanche, l'introduction du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD a entraîné une instabilité de convergence et n'a pas montré d'association significative ( $p > 0,05$ ), et n'a donc pas été incluse. [15]

Pour l'étude bayésienne, les effets fixes ont été estimés à partir des paramètres de population Vpop et Clpop, tandis que les effets aléatoires individuels ont été calculés en fonction de la variabilité interindividuelle du volume de distribution et de la clairance, avec leurs écarts-types correspondants ( $\omega_V$  et  $\omega_{Cl}$ ). L'incertitude associée au modèle d'erreur résiduelle a été évaluée à l'aide des paramètres a et b. L'incertitude de tous les paramètres a été exprimée en erreur standard relative (ESR).

Dans un premier temps, l'ensemble de la population a été étudié sans distinction des stades d'insuffisance rénale. Cependant, la population des patients insuffisants rénaux est très hétérogène et ne peut être représentée de manière adéquate par un modèle unique. Il est donc nécessaire de distinguer les différents stades d'insuffisance rénale afin de mieux capturer la variabilité pharmacocinétique au sein de la population.

*Stratification basée sur le MDRD* : pour améliorer l'ajustement du modèle, la population a été stratifiée selon le stade d'insuffisance rénale. Les résultats de l'étude pharmacocinétique ont montré une convergence très stable par rapport à celle de la population sans distinction de la fonction rénale. L'estimation par approche bayésienne présentait une distribution normale, confirmait l'adéquation globale du modèle. La corrélation entre les effets aléatoires standardisés, la capacité prédictive du modèle et les estimations stochastiques est présentée (figure 1).

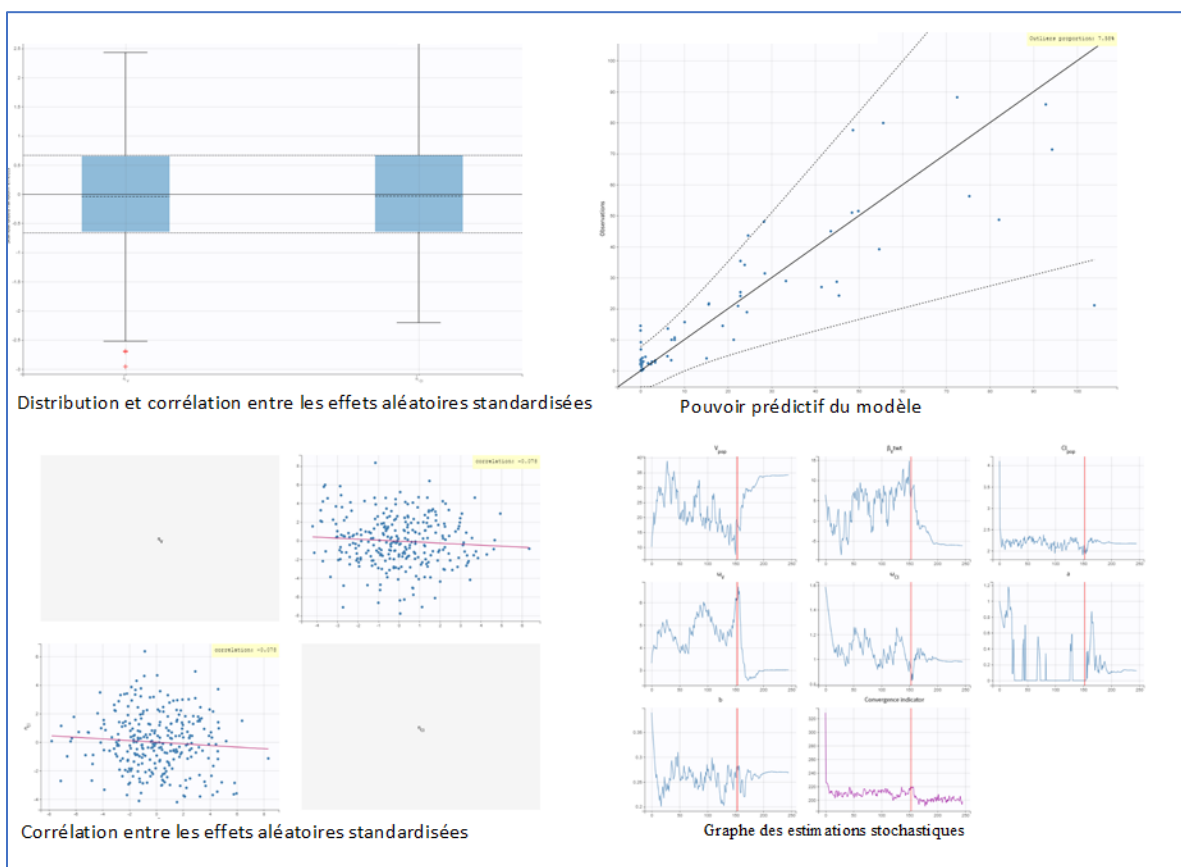


Figure 1. Distribution et Corrélation entre les effets aléatoires standardisées, Pouvoir prédictif du modèle et Graphe des estimations stochastiques.

**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Le volume de distribution était de 0,2 L/kg, 0,5 L/kg, 0,1 L/kg et 0,2 L/kg pour les grades G2, G3, G4 et G5, avec des variabilités interindividuelles respectives de 2,6, 3, 6 et 0,6. Les erreurs standards relatives (ESR) des variabilités interindividuelles pour les grades G2, G4 et G5 étaient faibles. La clairance (Cl) était de 4,3 L/h (65,6 %), 2,2 L/h (18,5 %), 1 L/h (36,7 %) et 4,5 L/h (18,8 %) pour les grades G2, G3, G4 et G5, avec des variabilités interindividuelles de 2,6, 1, 0,5 et 0,3, respectivement. Les ESR des clairances étaient faibles pour tous les grades.

Les résultats du modèle pour chaque grade d'insuffisance rénale, avec l'inclusion du poids corporel comme covariable, sont résumés dans le Tableau 4.

**Tableau 4** : Résumé des paramètres de pharmacocinétique de population selon les stades de l'insuffisance rénale.

Paramètre	Stade de l'insuffisance rénale			
	G2	G2	G3	G4
Convergence	Très stable	Très stable	Très stable	Très stable
Rétrécissement V / Cl (%)	-0,3	1	-20,8	-1,6
Hors prédiction (%)	7,5	5,3	0	4,5
Vraisemblance (-2LV)	483,4	135,4	141	635,8
V <sub>pop</sub> (L)	10 ,6 L (0,2 L/kg)	34,2 L (0,50 L/kg)	5,8 L (0,1L/kg)	12,2 L (0,2 L/kg)
ω V (ESR)	2,6 (58)	3,0	6,0 (97,1)	0,6 (10,7)
Cl <sub>pop</sub> (L/H) (ESR)	4,3 (65,6)	2,2 (18,5)	1,0 (36,7)	4,5(18,8)
ω Cl (ESR)	2,6 (58)	1,0	0,5 (75,5)	0,3 (17)

#### 4. DISCUSSION

L'estimation des concentrations plasmatiques par des méthodes bayésiennes constitue une approche moderne et efficace pour individualiser les doses d'aminosides, notamment d'amikacine. Elle permet d'estimer avec précision les paramètres pharmacocinétiques individuels et d'ajuster les doses afin de maintenir les concentrations plasmatiques dans les plages thérapeutiques recommandées, optimisant ainsi le rapport efficacité/toxicité [16,5].

Notre étude a inclus 85 patients provenant de plusieurs centres et services hospitaliers, ce qui a permis d'avoir une diversité de la population hospitalisée recevant de l'amikacine. La répartition par centres et services a mis en évidence une variabilité interindividuelle, reflétant les différences de pratiques et de profils des patients entre les services d'urologie, de néphrologie, de réanimation et chirurgie, d'hématologie, de pneumologie et de médecine interne.

Ces observations sont en accord avec les études précédentes sur la pharmacocinétique de population de l'amikacine. Romano et al. ont montré que, même dans une cohorte répartie sur plusieurs hôpitaux universitaires en Espagne, Lijie Xu et al. ont obtenu des résultats robustes à partir d'un échantillon restreint mais diversifié, incluant des patients de différents services hospitaliers [17,18].

Plusieurs études de pharmacocinétique de population se sont déroulées sur un nombre aussi limité de sujets, de même, d'autres qui se sont intéressées au nombre minimal de sujets à inclure dans les études de cinétique de population ne remettent pas en question le nombre relativement limité de patients à inclure (Kato et al. ont travaillé sur un effectif limité de 15 patients dans leur étude de pharmacocinétique de population de l'amikacine) [19].

Même avec un effectif relativement limité, la diversité des services et des profils patients permet de caractériser la pharmacocinétique populationnelle de l'amikacine et soutient l'utilisation de modèles adaptés pour l'individualisation posologique. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études de pharmacocinétique de population, comme celles de Lanoiselée et al. ou de Kato et al., qui ont travaillé sur des cohortes restreintes mais représentatives, incluant des patients provenant de différents services hospitaliers. Ces études montrent que, même avec un nombre modeste de patients, il est possible de détecter la variabilité interindividuelle et d'identifier les principaux facteurs influençant la pharmacocinétique, ce qui rejoint l'approche adoptée dans notre travail [20,19].

L'âge moyen des patients était de  $55 \pm 18$  ans et un poids moyen de  $69 \pm 14$  kg. Ces caractéristiques sont comparables à celles rapportées dans la littérature. La population étudiée était proche de celle de Bressolle et al., dont l'âge moyen était de  $52,5 \pm 19,9$  ans (0,5 à 85 ans) et le poids moyen de 69,5 kg [13].

Dans notre population, la clairance MDRD moyenne était de  $41 \pm 28$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, reflétant une insuffisance rénale modérée, Kato et al., qui ont étudié des patients insuffisants rénaux et rapporté une clairance moyenne modérée [19].

L'amikacine a été prescrite à titre probabiliste chez les deux tiers des patients pour le traitement d'infections à risque, ciblant principalement *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, bactéries contre lesquelles l'amikacine est généralement efficace. Ces résultats sont cohérents avec les données rapportées par Lijie Xu et al. [18]

La majorité des patients présentaient des comorbidités chroniques, notamment le diabète et l'hypertension, fréquemment associées à une altération de la fonction rénale.

Les traitements concomitants comprenaient des médicaments cardiovasculaires, des antalgiques et des antiulcéreux comme l'oméprazole. L'usage du furosémide et/ou de la vancomycine est reconnu pour potentialiser la toxicité des aminosides, notamment l'ototoxicité et la néphrotoxicité, et l'association avec la vancomycine a été rapportée dans plusieurs études, notamment celles de Duszynska et al. [21].

La dose moyenne d'amikacine administrée aux patients insuffisants rénaux était de  $872 \pm 615$  mg, correspondant à une posologie rapportée au poids corporel de  $12,5 \pm 8$  mg/kg. Toutefois, 70 % des doses étaient inférieures à 15 mg/kg, et près de la moitié se situaient entre 2 et 10 mg/kg, reflétant un ajustement des doses en fonction du stade de l'insuffisance rénale. Ces résultats sont conformes aux recommandations actuelles, qui préconisent un ajustement posologique selon la fonction rénale [22].

Les recommandations de l'ANSM préconisent une administration en dose unique quotidienne de courte durée, en utilisant pour la première injection la même posologie que chez un patient à fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale, y compris en cas d'épuration extra-rénale [9].

La durée moyenne du traitement était de  $6 \pm 3$  jours, variant de 3 à 15 jours selon la sévérité et l'évolution clinique. Dans la pratique, le traitement par amikacine doit rester aussi court que possible, généralement  $\leq 5$  jours, pour limiter les risques de néphrotoxicité et d'ototoxicité. Ces observations sont cohérentes avec l'étude de Maller et al. [23].

L'analyse des concentrations plasmatiques a montré une grande variabilité interindividuelle. Seule une proportion limitée des patients atteignait les cibles thérapeutiques : 40 % pour la  $C_{max}$  et 47,5 % pour le  $C_{min}$  ( $< 5$  mg/L), avec seulement 6 % des patients atteignant simultanément les deux objectifs. Ces résultats reflètent en partie le fait que les doses administrées étaient souvent inférieures à celles recommandées, ce qui peut expliquer la faible proportion de patients atteignant les concentrations cibles.

Ces observations illustrent la difficulté d'atteindre les cibles pharmacocinétiques dans une population hétérogène, notamment chez les patients insuffisants rénaux. Elles sont comparables à celles rapportées par Carrié et al., qui ont trouvé une  $C_{min}$  moyenne de 7 mg/L, et par Ghaffari et al., qui ont observé que seulement 20 % des patients atteignaient les concentrations maximales cibles d'amikacine. Cela confirme la nécessité d'une individualisation rigoureuse des doses [24,25].

Ces résultats soulignent également l'intérêt des approches bayésiennes pour ajuster les posologies et optimiser le rapport efficacité/toxicité, particulièrement chez les patients à fonction rénale altérée.

La pharmacocinétique de l'amikacine présente une variabilité interindividuelle importante, principalement influencée par la fonction rénale, l'amikacine étant éliminée presque exclusivement par filtration glomérulaire. Par conséquent, toute altération de la fonction rénale entraîne une diminution de la clairance, une augmentation de la demi-vie d'élimination et un risque d'accumulation du médicament, exposant les patients à une toxicité rénale et auditive. Cette variabilité justifie le recours à une approche individualisée de l'adaptation posologique basée sur la fonction rénale et le suivi des concentrations plasmatiques [5].

Des études plus récentes ont également confirmé que la fonction rénale est le déterminant majeur de la variabilité pharmacocinétique de l'amikacine, ce qui renforce l'intérêt des approches de modélisation pharmacocinétique de population et du suivi thérapeutique pharmacologique pour optimiser le traitement [26].

Cette étude met en évidence une importante hétérogénéité pharmacocinétique de l'amikacine chez les patients insuffisants rénaux. La stratification selon les stades KDIGO a permis de mieux caractériser cette variabilité, notamment en ce qui concerne la clairance et le volume de distribution, soulignant l'intérêt d'une approche d'adaptation posologique basée sur la pharmacocinétique de population.

Les modèles bicompartimentaux testés n'ayant pas permis d'obtenir un ajustement satisfaisant, un modèle monocompartimental a été retenu. En effet, les modèles bicompartimentaux nécessitent un nombre plus important de prélèvements afin de décrire correctement la phase de distribution. Dans notre étude, les données étaient limitées principalement à des concentrations minimales et maximales, avec peu de prélèvements par patient. Dans ce contexte, le modèle monocompartimental apparaît plus robuste et plus adapté pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques de population et l'analyse des concentrations minimales et maximales [19,27,28].

L'analyse des covariables a montré que le poids corporel influençait significativement le volume de distribution, tandis que l'inclusion du MDRD comme covariable de la clairance n'apportait pas d'amélioration notable. Cette absence de corrélation indique que la variabilité de la clairance ne peut être expliquée uniquement par le MDRD, justifiant la stratification de la population selon les stades d'insuffisance rénale.

Le modèle pharmacocinétique final retenu est un modèle à un compartiment à perfusion continue avec élimination linéaire et variabilité interindividuelle modélisée par une approche non linéaire à effets mixtes avec intégration du poids corporel centré comme covariable.

La stratification par stades d'insuffisance rénale a permis une meilleure convergence et une modélisation plus précise. Des travaux similaires, comme ceux de Kato et Pressiat et al., confirment que le classement selon le débit de filtration glomérulaire ou la classification KDIGO est utile pour ajuster les doses et atteindre les objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [19,28].

Le volume de distribution observé selon les différents stades d'insuffisance rénale variait entre 0,2 et 0,5 L/kg. La variabilité interindividuelle associée à ce paramètre demeurait globalement faible (de 0,6 à 6) ; toutefois, les erreurs standards relatives élevées observées pour certains groupes suggèrent une précision limitée des estimations (10 à 97%).

La variabilité du volume de distribution peut être due aussi à certains facteurs n'ayant pu être pris en compte tels que l'utilisation de diurétiques, l'association avec la vancomycine, la présence d'une nutrition parentérale et l'état d'hydratation.

Ces résultats restent globalement comparables aux données de la littérature. En effet, Fortuna et al. ont rapporté un volume de distribution d'environ 0,38 L/kg chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min, tandis que Ghaffari et al. ont décrit des valeurs moyennes de 0,45 L/kg, 0,43 L/kg et 0,51 L/kg respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale de grades 4, 3 et 2 [29,25].

La variabilité interindividuelle du volume de distribution, majorée en cas d'infection sévère, conduit à une variabilité des doses nécessaires pour atteindre une même cible.

La clairance de la population d'étude varie entre 1 L/h et 4,5 avec des variabilités interindividuelles faibles de 0,3 à 2,6.

Les valeurs de clairance obtenues montrent une diminution globale de la clairance de l'amikacine avec l'aggravation de l'insuffisance rénale, ce qui reste cohérent avec l'élimination essentiellement rénale de cette molécule. En effet, la clairance de population ( $Cl_{pop}$ ) diminue progressivement entre les stades intermédiaires, passant de 4,3 L/h aux stades les moins sévères à 2,2 L/h, puis à 1,0 L/h dans les stades plus avancés d'insuffisance rénale. Cette évolution s'accompagne également d'une réduction de la variabilité interindividuelle de la clairance ( $\omega Cl$ ), traduisant une homogénéisation progressive du profil pharmacocinétique lorsque la fonction rénale se détériore.

Cependant, une augmentation de la clairance est observée dans le groupe G5, avec une valeur estimée à 4,5 L/h, supérieure à celle observée dans les stades G3 et G4. Bien que cette observation puisse sembler paradoxale sur le plan physiopathologique, plusieurs éléments méthodologiques et cliniques permettent de l'expliquer.

Les patients G5 inclus dans notre étude représentaient une population particulière bénéficiant d'une prise en charge intensive incluant des techniques d'épuration extrarénale, notamment l'hémodialyse intermittente et la dialyse péritonéale. L'amikacine étant une molécule hydrophile, faiblement liée aux protéines plasmatiques et principalement éliminée sous forme inchangée, elle est fortement dialysable. Ainsi, la clairance observée dans ce groupe ne reflète probablement pas uniquement la fonction rénale résiduelle, mais également l'élimination extracorporelle induite par les séances de dialyse.

Dans notre protocole, l'administration de l'amikacine était réalisée environ quatre heures avant les séances d'hémodialyse, favorisant une extraction importante du médicament pendant la séance. Chez les patients sous dialyse péritonéale, l'administration intrapéritonéale dans la poche de dialyse a également pu modifier la cinétique d'élimination et augmenter la clairance apparente. Ce phénomène a déjà été rapporté dans plusieurs études pharmacocinétiques récentes portant sur les aminosides chez les patients dialysés, montrant que les techniques d'épuration extrarénale peuvent majorer significativement la clairance totale malgré une insuffisance rénale terminale.

Par ailleurs, les patients G5 ont bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique plus intensif, avec plusieurs dosages plasmatiques et une adaptation minutieuse des schémas thérapeutiques. Les doses administrées étaient également relativement faibles, limitant les phénomènes d'accumulation habituellement observés dans cette population. Enfin, la faible variabilité interindividuelle observée pour la clairance dans le groupe G5 ( $\omega Cl = 0,3$  ; ESR = 17 %) suggère une estimation relativement stable et cohérente au sein de ce sous-groupe, contrairement aux stades intermédiaires où les ESR élevées traduisent une plus grande incertitude des estimations.

Les résultats sont comparables à ceux de l'étude de Pressiat, qui a trouvé une clairance de 4,45 L/h (6,33 %) et un volume de distribution périphérique et central de 24,64 litres (30 %) [28].

La variabilité du volume de distribution peut être due aussi à certains facteurs de confusion n'ayant pu être pris en compte tels que l'utilisation de diurétiques, l'association avec la vancomycine, la présence d'une nutrition parentérale et l'état d'hydratation. Parmi les explications potentielles à cette observation, la variabilité interindividuelle du volume de distribution, non négligeable pour l'amikacine, semble nettement augmentée en cas d'infection sévère. Taccone et al. rapportent même un volume entre 0,22 et 4,05 L/kg chez des patients en choc septique [1].

La valeur relativement élevée de la clairance observée chez les patients au stade G5 doit être interprétée en tenant compte des modalités spécifiques de prise en charge de cette population. En effet, les patients inclus dans ce sous-groupe bénéficiaient d'une surveillance pharmacocinétique rapprochée avec des dosages répétés, ainsi que de techniques d'épuration extrarénale susceptibles d'augmenter significativement l'élimination de l'amikacine.

Les paramètres pharmacocinétiques observés dans notre étude apparaissent globalement comparables aux données rapportées dans la littérature chez les patients insuffisants rénaux. Le volume de distribution variait selon les stades KDIGO, tandis que la clairance se situait entre 1 et 4,5 L/h, traduisant une variabilité importante probablement liée à l'hétérogénéité clinique de la population étudiée ainsi qu'aux différents degrés d'altération de la fonction rénale. Fortuna et al. ont rapporté, chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min, un volume de distribution moyen de 0,38 L/kg associé à une clairance de 2,16 L/h, des valeurs proches de celles observées dans notre population insuffisante rénale [29].

De même, Ghaffari et al., chez des patients présentant une insuffisance rénale de stades G2 à G4, ont retrouvé des volumes de distribution compris entre 0,43 et 0,5 L/kg avec des clairances variant de 2,5 à 5,2 L/h, confirmant la cohérence de certains paramètres observés dans notre étude [25].

Par ailleurs, Kato et al. ont décrit chez des patients insuffisants rénaux un volume de distribution moyen de  $10,2 \pm 2,29$  L associé à une clairance plus faible (2,54 L/h), soulignant l'influence majeure de la fonction rénale sur l'élimination de l'amikacine [30].

Medellín-Garibay et al. ont également rapporté une clairance très réduite (0,5 L/h) chez des patients hospitalisés présentant une insuffisance rénale sévère [31].

En revanche, des valeurs de clairance plus élevées ont été rapportées dans certaines situations particulières. Pressiat et al. ont observé des paramètres pharmacocinétiques proches de ceux retrouvés dans nos stades avancés, avec un volume de distribution d'environ 24,6 L et une clairance de 4,45 L/h [28].

Des résultats similaires ont été décrits par Roger et al. chez des patients bénéficiant d'une thérapie de remplacement rénal, avec des clairances comprises entre 4,45 et 5,19 L/h, mettant en évidence l'impact majeur des techniques d'épuration extrarénale sur l'élimination de l'amikacine [2].

Enfin, Carrié et al., dans une population comportant une majorité de patients insuffisants rénaux, ont rapporté des volumes de distribution compris entre 11,7 et 14,4 L et des clairances variant de 2,32 à 3,02 L/h, valeurs proches de celles observées chez nos patients présentant une insuffisance rénale modérée [24].

Cette étude présente néanmoins certaines limites, le caractère multicentrique et partiellement rétrospectif du recueil des données peut exposer à une hétérogénéité des pratiques cliniques et des protocoles thérapeutiques entre les centres. Par ailleurs, la taille relativement limitée de certains sous-groupes stratifiés selon les stades KDIGO peut influencer la robustesse des estimations pharmacocinétiques. Certains facteurs susceptibles d'affecter la pharmacocinétique de l'amikacine, notamment les comédications néphrotoxiques, l'état hémodynamique ou les techniques d'épuration extrarénale, n'ont pas pu être intégrés quantitativement dans le modèle. Enfin, l'absence de validation externe constitue une limite supplémentaire et justifie la réalisation d'études complémentaires sur des populations plus larges.

## 5. CONCLUSION

La forte variabilité pharmacocinétique impose un suivi thérapeutique et une modélisation de population. Ces résultats soulignent la nécessité d'une approche individualisée, fondée sur la modélisation pharmacocinétique et le suivi thérapeutique, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque. L'intégration des modèles PK/PD et des approches bayésiennes dans les outils cliniques de routine constitue une perspective prometteuse pour la personnalisation des traitements antibiotiques. L'approche PKPOP associée au suivi thérapeutique pharmacologique apparaît comme une méthode pertinente pour optimiser la posologie de l'amikacine, améliorer l'efficacité thérapeutique et limiter la toxicité, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

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

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

## REFERENCES

1. Abdul Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, SPILF, GPIP. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. 2011:1-10.
3. 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;64(1):1-25. DOI: 10.1007/s40262-024-01459-z
4. 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;64(5):e02178-19. DOI: 10.1128/AAC.02178-19
5. Ayril G, Si Abdallah JF, Magnard C, et al. A novel method based on unbiased correlations tests for covariate selection in nonlinear mixed effects models: The COSSAC approach. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021;10(4):318-329. DOI: 10.1002/psp4.12603
6. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):255-271. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.02.011
7. Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, et al. Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte : une hétérogénéité qui remet en cause la dose basée sur le poids. *Thérapie.* 2009;64(1):47-53. DOI: 10.2515/therapie/2009009

8. Bressolle F, Gouby A, Martinez J, et al. Population Pharmacokinetics of Amikacin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(7):1682-1689. DOI: 10.1128/AAC.40.7.1682
9. Carrié C, Delzor F, Roure S, et al. Population Pharmacokinetic Study of the Suitability of Standard Dosing Regimens of Amikacin in Critically Ill Patients with Open-Abdomen and Negative-Pressure Wound Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e02370-19. DOI: 10.1128/AAC.02370-19
10. Dos Reis PF, Blevins P, et al. Pharmacokinetics of Intraperitoneal Vancomycin and Amikacin in Automated Peritoneal Dialysis Patients With Peritonitis. *Front Pharmacol.* 2021;12:658014. DOI: 10.3389/fphar.2021.658014
11. Dräger S, Müller SL, Bausch S, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with a haematological disorder: A prospective, observational study. *J Infect.* 2026;92(3):106710. DOI: 10.1016/j.jinf.2026.106710
12. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care.* 2013;17:R165. DOI: 10.1186/cc12844
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. EUCAST; 2024.
14. Fortuna A, Gonçalves C, Rocha M, et al. Effect of Kidney Function on Amikacin Pharmacokinetics on Hospitalized Patients: Knowledge to Improve Therapy. *Bioequivalence Bioavailability Int J.* 2017;1(2):05-15. DOI: 10.15406/bbij.2017.01.00007
15. 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.* 2022;29(1):67-71. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002986
16. Jang SB, Lee YJ, Park MS, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in a Korean clinical population. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(6):374-380. DOI: 10.5414/cp201520
17. Roberts JA, Abdul Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
18. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-851. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
19. Kato H, Parker SL, Roberts JA, et al. Population Pharmacokinetics Analysis of Amikacin Initial Dosing Regimen in Elderly Patients. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2):100. DOI: 10.3390/antibiotics10020100
20. Krueger CK, Blevins J, et al. Aminoglycoside Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother.* 2023;57(6):637-646. DOI: 10.1177/10600280221120600
21. Lanoiselée J. Pharmacocinétique de population dans l'évaluation et l'optimisation des schémas posologiques en médecine péri-opératoire [Thèse]. Saint-Etienne: Université de Saint-Etienne; 2021.
22. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30(4):393-423. DOI: 10.3747/pdi.2010.00049
23. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(5):447-454. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00762.x
24. Maller R, Aherne H, Holmen C, et al. Once- versus twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31(6):939-948. DOI: 10.1093/jac/31.6.939
25. Medellín-Garibay S, Romano-Aguilar M, Parada A, et al. Amikacin pharmacokinetics in elderly patients with severe infections. *Eur J Pharm Sci.* 2022;175:106219. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106219
26. Pressiat C, Kudela A, De Roux Q, et al. Population Pharmacokinetics of Amikacin in Patients on Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):289. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020289
27. Roger C, Wallis SC, Louart B, et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4901-4909. DOI: 10.1128/AAC.00828-16
28. Romano S, de Gatta MM, Calvo V, et al. Influence of Clinical Diagnosis in the Population Pharmacokinetics of Amikacin in Intensive Care Unit Patients. *Clin Drug Investig.* 1998;15(5):435-444. DOI: 10.2165/00044011-199815050-00008
29. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(2):R53. DOI: 10.1186/cc8945
30. Tod M, Lortholary O, Seytre D, et al. Population Pharmacokinetic Study of Amikacin Administered Once or Twice Daily to Febrile, Severely Neutropenic Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(4):849-856. DOI: 10.1128/AAC.42.4.849
31. Oxford University Hospitals NHS Trust. Adult Antimicrobial Guide: Amikacin [Internet]. Oxford: OUH; 2026 [cited 2026]. Available from: <https://ouh.quris.com/hospital-guidelines/adult-antimicrobial-guide/adult-antimicrobial-drug-monographs/amikacin>
32. Xu L, Cheng X, Zhu G, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin: quantification in plasma by liquid chromatography-tandem spectrometry and work experience of clinical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(1):77-82. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-003049