



## ORIGINAL ARTICLE

## Amikacin and renal Impairment: optimized dosing regimens by pharmacokinetic simulation according to KDIGO Stages

Fatima Zohra BOUAOUA<sup>1</sup>, Karim BOULESBIAAT<sup>3</sup>, Houari TOUMI<sup>2</sup>, Pierre MARQUET<sup>4</sup>, Sihem ZITOUNI<sup>1</sup>, Sabah BENBOUDIAF<sup>1</sup>, Soumia BOUDJEMAA<sup>3</sup>, moufida GHARBI<sup>1</sup>, Hocine GACEM<sup>3</sup>, Haroune BOUAB<sup>1</sup>, Nouar BOUDJOUREF<sup>3</sup>, Nadia BOULEKHAL<sup>1</sup>, Zoulikha BENHACINE<sup>1</sup>, Zahra OUCHNENE<sup>1</sup>, Zahia HAZMOUNE<sup>1</sup>, Khaled BOUZENDA<sup>1</sup>, Zakaria BOUREZAK<sup>1</sup>, Abd El Jalil LALAOUNA<sup>1</sup>, Mehdi GUEROUI<sup>1</sup>, Nacer KHARNANE<sup>3</sup>, Chaouki DERDOUS<sup>3</sup>, Zahia BENABID<sup>3</sup>, Linda AIMEUR<sup>1</sup>, LAMARA Malika<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Pharmacokinetic simulations enable evaluation of the impact of dosing regimens and administration intervals on the achievement of therapeutic targets for amikacin, particularly in patients with renal impairment. Population pharmacokinetic modeling combined with Bayesian approaches allows dose individualization, reduces the risk of toxicity, and supports therapeutic drug monitoring according to the stage of renal dysfunction.

**Methods:** This retrospective multicenter study included patients with renal impairment (KDIGO stages G2 to G5). Population pharmacokinetic parameters of amikacin were used to generate 1,000 virtual patients per dosing regimen. Simulated doses ranged from 7.5 to 30 mg/kg, administered every 24, 36, or 48 hours. Bayesian simulations were performed using Monolix to estimate the probability of achieving both target minimum ( $C_{min} < 5$  mg/L) and peak ( $C_{max}$  40–80 mg/L) plasma concentrations. **Results:** In patients with stage G2, the optimal regimen was 20 mg/kg every 36 hours, achieving both targets in 57.4% of cases. In stage G3, doses of 15–20 mg/kg every 24–36 hours achieved target attainment in 74.3% of patients. Target attainment was more limited in advanced stages: 15 mg/kg every 48 hours in G4 (37.4%) and 7.5 mg/kg every 24 hours in G5 (53.7%). **Discussion:** Extending dosing intervals improved trough concentrations in patients with severe renal impairment, whereas lower doses were insufficient in moderate impairment. Pharmacokinetic simulations identified dosing regimens adapted to different stages of renal dysfunction. However, simultaneous attainment of therapeutic targets remains limited in severely impaired patients, highlighting the need for individualized dose adjustment to optimize efficacy while minimizing toxicity. **Conclusion:** Population pharmacokinetic modeling and Bayesian approaches represent valuable tools for personalizing amikacin therapy in patients with renal impairment.

**Keywords:** Amikacin, renal impairment, dose optimization, 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. Department of Pharmacology and Toxicology, CHU Limoges, Limoges, France.

**Received:** 24 Mar 2026

**Accepted:** 01 May 2026

**Correspondance to:** Fatima BOUAOUA

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

## 1. INTRODUCTION

L'optimisation des posologies d'antibiotiques à marge thérapeutique étroite, comme l'amikacine, constitue un défi clinique majeur, en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. En effet, l'amikacine présente une variabilité pharmacocinétique importante, qui n'est pas pleinement prise en compte dans les schémas posologiques traditionnels basés uniquement sur le poids corporel, ce qui peut conduire à des concentrations sous-optimales ou à un risque accru de toxicité rénale et

ototoxique. Une étude sur une large cohorte a montré que l'utilisation exclusive du poids pour calculer la dose d'amikacine était inappropriée chez environ 80 % des patients, en raison d'une grande diversité des paramètres pharmacocinétiques au sein de la population adulte [3].

Les approches de pharmacocinétique de population (*PKpop*) couplées à des simulations Monte-Carlo ou bayésiennes permettent d'anticiper l'impact des caractéristiques individuelles sur les profils plasmatiques et d'identifier des schémas posologiques optimisés pour atteindre simultanément les cibles pharmacocinétiques des concentrations maximale et minimale (*C<sub>min</sub>*, *C<sub>max</sub>*). Des études réalisées chez des patients âgés ont ainsi utilisé des modèles populationnels et des simulations pour recommander des stratégies posologiques spécifiques selon la clairance de la créatinine, soulignant que des intervalles prolongés (48–72 h) pouvaient être nécessaires pour atteindre à la fois efficacité et sécurité chez certaines populations [10].

La modélisation pharmacocinétique de population a également été appliquée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou de clairance rénale augmentée, avec des simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (*PK/PD*) visant à proposer des recommandations de dose basées sur des covariables telles que le débit de filtration glomérulaire et le poids corporel. Ces travaux montrent une variabilité importante des paramètres de clairance et de volume de distribution selon la fonction rénale et d'autres facteurs cliniques, ce qui peut conduire à des schémas posologiques inadaptés si les ajustements ne sont pas basés sur des modèles robustes [1].

Plus récemment, des évaluations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (*PK/PD*) de l'amikacine ont été menées chez des patients critiques, y compris ceux sous techniques de support rénal extracorporel, indiquant que des doses élevées étaient nécessaires pour atteindre ces objectifs tout en surveillant étroitement le risque de toxicité [11].

Dans le cadre de l'amikacine, des modèles pharmacocinétiques de population ont été développés chez des patients adultes avec diverses fonctions rénales et ont été utilisés pour effectuer des simulations et formuler des recommandations posologiques adaptées aux covariables cliniques telles que la clairance de la créatinine et le poids corporel [1]. De telles simulations, souvent réalisées avec 1 000 sujets virtuels par scénario, ont été utilisées pour évaluer différentes doses et intervalles d'administration afin d'optimiser la probabilité d'atteindre à la fois les cibles minimales et maximales, démontrant l'intérêt de cette approche dans des populations hétérogènes, y compris chez des patients critiques en assistance rénale [18]. En outre, des modèles pharmacocinétiques de population validés avec des méthodes de simulation ont été appliqués chez des patients âgés et d'autres populations, soulignant l'utilité de ces outils pour adapter les schémas posologiques dans des contextes cliniques variés [10].

Pour chaque patient virtuel, les paramètres pharmacocinétiques sont tirés aléatoirement à partir des distributions observées dans la population réelle, en tenant compte de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle. Les covariables sont appliquées pour ajuster ces paramètres aux caractéristiques individuelles simulées, assurant que la population virtuelle reflète fidèlement la diversité observée chez les patients réels. Cette procédure est répétée pour générer un grand nombre de patients virtuels par catégorie, permettant ensuite de simuler différents schémas posologiques. Les concentrations plasmatiques sont établies pour chaque patient virtuel en prenant en compte les variabilités [6,10].

Les simulations pharmacocinétiques basées sur des modèles de population constituent un outil précieux pour guider l'ajustement posologique personnalisé, en particulier chez les patients à risque tels que ceux présentant une insuffisance rénale. L'objectif de notre étude est ainsi d'appliquer un modèle de pharmacocinétique de population pour simuler et proposer des schémas posologiques optimisés selon les stades d'insuffisance rénale définis par la classification de l'insuffisance rénale chronique en stades G1 à G5 selon le débit de filtration glomérulaire de *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*.

## 2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale et descriptive menée chez des patients insuffisants rénaux hospitalisés en Algérie et traités par amikacine dans différents services hospitaliers, notamment la néphrologie, l'urologie, la chirurgie, la réanimation, la cardiologie et la médecine interne.

### Collecte des données

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été extraites des dossiers médicaux et des fiches de suivi thérapeutique pharmacologique. Les informations recueillies comprenaient l'âge, le sexe, le poids, ainsi que des paramètres cliniques et microbiologiques pertinents tels que le grade d'insuffisance rénale, le recours à la dialyse péritonéale ou à l'hémodialyse, le type d'infection et le germe identifié. Les doses prescrites de l'amikacine, l'heure d'administration, les différents antibiotiques

concomitants et les traitements associés ont également été consignés. Les antécédents médicaux et infectieux ainsi que tout traitement susceptible d'influencer la fonction rénale ou l'exposition à l'amikacine ont été enregistrés.

Le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients a été strictement garanti tout au long de l'étude. Aucune donnée nominative ou permettant l'identification individuelle des patients n'a été collectée ou exploitée.

Le bilan rénal comprenait principalement la créatinine sérique, l'urée sanguine et d'autres paramètres biologiques disponibles, permettant l'estimation de la fonction rénale selon la formule MDRD. Les patients ont ensuite été classés selon les stades d'insuffisance rénale conformément à la classification KDIGO.

Les données de suivi thérapeutique pharmacologique comprenaient les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ), prélevées environ 30 minutes après la fin de la perfusion, les concentrations minimales ( $C_{min}$ ), mesurées juste avant la dose suivante, ainsi que, le cas échéant, des concentrations à des temps intermédiaires. Ces concentrations plasmatiques ont été analysées par méthode immunoenzymatique EMIT (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technique*), qui repose sur la compétition entre l'antigène libre et un antigène marqué pour l'anticorps, permettant une quantification précise de l'amikacine dans le plasma.

Les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été estimés à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant les principaux paramètres analysés qui comprenaient le volume de distribution populationnel ( $V_{pop}$ ) et la clairance populationnelle ( $CL_{pop}$ ) pour chaque stade d'insuffisance rénale, permettant d'évaluer l'exposition à l'amikacine et de proposer des adaptations posologiques individualisées.

### Simulations des données

Les procédures de validation et d'évaluation du modèle pharmacocinétique populationnel ont permis de confirmer sa cohérence globale et sa capacité prédictive pour l'analyse des données étudiées. Ces étapes ont constitué la base méthodologique sur laquelle les simulations posologiques ont été réalisées, afin d'explorer les différents schémas d'administration de l'amikacine et leur impact sur l'atteinte des cibles pharmacocinétiques. Ainsi, l'ensemble des indicateurs statistiques et graphiques utilisés dans la validation du modèle a directement servi à garantir la fiabilité des simulations effectuées dans les différents sous-groupes de patients insuffisants rénaux.

À partir du modèle pharmacocinétique de population basé sur les patients réels de l'étude, des simulations pharmacocinétiques ont été réalisées afin d'évaluer différents schémas posologiques d'amikacine chez les patients insuffisants rénaux. Pour chaque stade d'insuffisance rénale, 1 000 patients virtuels ont été générés à partir des données initiales en suivant la structure du modèle final, stable dans l'intervalle des 5<sup>e</sup> à 95<sup>e</sup> percentiles, en tenant compte des mêmes caractéristiques cliniques et paramètres pharmacocinétiques

Cette procédure est répétée pour générer un grand nombre de patients virtuels par sous-groupe d'insuffisance rénale, permettant ensuite de simuler l'administration de différentes doses et intervalles. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales sont calculées pour chaque patient virtuel afin d'évaluer la probabilité d'atteindre les cibles pharmacocinétiques définies pour l'efficacité et la sécurité

Cinq doses d'amikacine (7,5 ; 15 ; 20 ; 25 et 30 mg/kg) ont été testées selon trois intervalles d'administration (24, 36 et 48 heures) pour les différents stades d'insuffisance rénale, soit un total de 60 schémas posologiques évalués dans les différentes sous-populations de l'étude. Pour chaque schéma posologique, le pourcentage de patients atteignant la cible de concentration minimale seule ( $C_{min} < 5$  mg/L), la cible de concentration maximale seule ( $C_{max}$  comprise entre 40 et 80 mg/L), ainsi que les deux cibles simultanément, a été déterminé. La posologie optimale a été définie comme celle permettant d'atteindre au moins 80 % de probabilité d'atteinte de des cibles pharmacocinétiques.

Les résultats des simulations ont été exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts-types lorsque la distribution des données le permettait, et en pourcentage de patients atteignant les objectifs pharmacocinétiques pour chaque scénario étudié. Cette analyse a permis d'identifier, pour chaque stade d'insuffisance rénale, la combinaison dose-intervalle d'administration offrant la probabilité la plus élevée d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

## 3. RÉSULTATS

La population étudiée était composée de 85 patients hospitalisés présentant une insuffisance rénale de différents stades. L'âge des patients variait de 16 à 90 ans et le poids corporel de 35 à 102 kg. La fonction rénale des 85 patients a été évaluée par le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD, permettant de classer les patients du stade G2 au stade G5, avec des DFG

moyens allant de 75 à 11,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les stades G2 et G5 étaient les plus représentés étaient sous hémodialyse et 23 % sous dialyse péritonéale

Figure 2.

Figure 1. Parmi les patients, 43,8 %

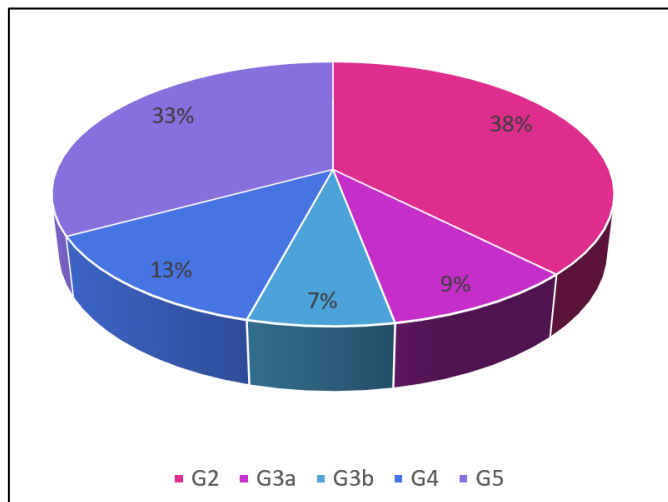


Figure 1. Pourcentage des insuffisants rénaux selon la classification KGDIO.

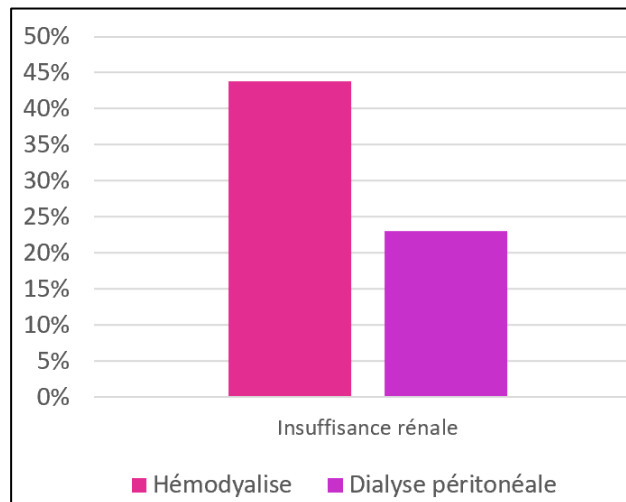


Figure 2. Pourcentage des patients hémodialysé ou sous dialyse péritonéale.

La population étudiée, bien que limitée à 85 patients (n = 85), est cohérente avec les standards des études de pharmacocinétique de population basées sur des approches de simulation. Dans ce type de méthodologie, l'objectif principal est la caractérisation de la variabilité pharmacocinétique et l'exploration de scénarios posologiques plutôt que l'inférence statistique classique. Cette approche est soutenue par la littérature, notamment les travaux de Michel Tod, réalisés sur une cohorte d'environ 57 patients, ayant permis le développement de modèles pharmacocinétiques d'amikacine utilisés pour la simulation et l'optimisation posologique [20].

Les microorganismes identifiés étaient principalement Pseudomonas, Escherichia coli, Klebsiella, des streptocoques et des entérocoques. Les patients recevaient l'amikacine en association avec d'autres antibiotiques, notamment les céphalosporines de troisième génération, l'imipénème, les fluoroquinolones, la vancomycine et la colistine. Des traitements concomitants adaptés à l'état clinique des patients étaient également administrés, tels que les bêtabloquants, les anti-inflammatoires, l'oméprazole et le furosémide. La dose médiane d'amikacine était de 500 mg et les posologies administrées variaient de 2 à 30 mg/kg, en fonction de la fonction rénale et de l'état clinique des patients. Chez les patients hémodialysés, l'administration d'amikacine était réalisée le jour de la séance de dialyse. La durée médiane de traitement était de cinq (05) jours.

Les simulations ont utilisé les données issues du suivi thérapeutique pharmacologique, comprenant les concentrations minimales (Cmin) et maximales (Cmax), ainsi que les paramètres de modélisation pharmacocinétique populationnelle : volume de distribution (Vd pop), clairance (Cl pop) et leurs variabilités interindividuelles ( $\omega Vd$  et  $\omega Cl$ ). Les Cmin variaient de 0 à 25 mg/L et les Cmax de 8 à 90 mg/L. Le Vd pop était compris entre 0,1 et 0,5 L/kg et la Cl pop entre 1 et 4,6 L/h. Les variabilités interindividuelles étaient inférieures à 0,5 pour le Vd pop et inférieures à 2,6 pour la Cl pop. Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques, ainsi que les schémas posologiques administrés et les concentrations plasmatiques mesurées, sont présentés dans le Tableau 1.

### Exploitation des paramètres de population pour la simulation

Les résultats des simulations ont montré que l'atteinte de la cible Cmin < 5 mg/L, considérée seule, était observée chez les patients présentant une insuffisance rénale de grades G2 et G3 pour l'ensemble des posologies étudiées (7,5 à 30 mg/kg) et pour tous les intervalles d'administration évalués (24, 36 et 48 heures). En revanche, chez les patients de grades G4 et G5, cette cible n'était atteinte que pour la posologie de 7,5 mg/kg, administrée respectivement toutes les 48 heures pour le grade G4 et toutes les 24 heures pour le grade G5. Les résultats correspondants sont résumés dans le tableau. Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

**Tableau 1** Caractéristiques démographiques, biologiques, cliniques et pharmacocinétiques de population des patients, stratifiées selon le stade d'insuffisance rénale KDIGO (moyenne ± écart-type).

Paramètres /	Stade de l'insuffisance rénale selon KDIGO / moyenne ± écart type				
	G2	G3a	G3b	G4	G5
Age (ans)	53,9 ± 16,8	57,3 ± 19,2	50,4 ± 13,7	55,7 ± 19,7	56,8 ± 17,6
Poids (kg)	69,9 ± 13,8	68,8 ± 15,8	69,2 ± 10,9	64,1 ± 20,2	70,3 ± 11,5
Créatinine (mg/L)	10,6 ± 1,3	14,5 ± 4,3	21,4 ± 3,1	32,4 ± 6,5	57,3 ± 17,2
MDRD (ml/min/1,73 m)	74,6 ± 8,2	49,9 ± 4,5	35,7 ± 4,3	21,5 ± 4,6	11,5 ± 2,6
Posologie (mg/kg)	15,4 ± 8,2	21,3 ± 8,6	8,2 ± 4,6	11,8 ± 6,7	7,9 ± 3,6
Cmin(mg/L)	4,7 ± 4,9	9,0 ± 5,9	9,0 ± 8,2	8,5 ± 5,9	13,0 ± 10,7
Cmax(mg/L)	41,9 ± 24,0	39,7 ± 21,0	58,2 ± 44,9	26,2 ± 20,3	60,0 ± 28,8
V pop (L/kg)	0,16 L/kg	0,5	0,1		0,2
ω V (ESR)	2,6 (58)	3,0 (>100)	6,0 (97,1)		0,6 (10,7)
Cl pop (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 (>100)	0,5 (75,5)		0,3 (17)

**Tableau 2.** Pourcentage de sujets répondant au critère en fonction de la dose pour une Cmin <5 mg/L et un intervalle d'administration de 24,36 et 48 heures.

Intervalle	Administration chaque 24 heures					Administration chaque 36 heures					Administration chaque 48 heures				
	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30
Posologie (mg/kg/j)	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30
G2	97,7	97,3	97,1	97,1	97,1	97,5	97,3	97,1	97	96,9	97,2	96,1	96,7	96,5	96,4
G3	99	97,7	97	97,2	95,7	96,9	95,4	92,3	92,9	92,4	95,5	90,5	85,7	81,2	79,3
G4	59,4	37,2	32,4	24	19,7	56,4	24,1	16,6	11,1	7,8	77,45	48,3	39,2	30,2	26,5
G5	81,3	65,6	63,7	57,6	53,6	44,9	21,3	17,8	12,2	10,4	70,2	43,9	36,4	31,1	27,5

Concernant la cible Cmax seule (40–80 mg/L), son atteinte était plus limitée et dépendait de la dose et de l'intervalle d'administration. Elle était observée chez les patients de grade G3 pour une dose de 20 mg/kg administrée toutes les 36 à 48 heures, et chez les patients de grade G4 pour une dose de 15 mg/kg toutes les 48 heures (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

**Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Intervalle	Administration chaque 24 heures					Administration chaque 36 heures					Administration chaque 48 heures				
	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30
Posologie(mg/kg/j)	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30
G2	15,4	53,7	53,3	39,1	24,4	9,1	44,2	57,4	52,4	39,9	11,8	47,2	55	46,6	33,2
G3	3,9	74,4	69,2	36,3	15,4	1,4	66,3	77,5	48,8	23,1	1,5	61,4	80,3	56,9	27,9
G4	32	62,6	25	6,7	2,1	17	48,5	50,1	19,5	6,1	9,7	78,9	62,5	30,9	10,5
G5	63,8	8,4	1,7	0,2	0	59,9	18	3,6	0,8	0	55,9	25,5	6	0,9	0,6

Lorsque les deux critères pharmacocinétiques, Cmin et Cmax, étaient considérés simultanément, seuls les patients de grade G3 atteignaient pleinement les deux objectifs thérapeutiques, avec des schémas posologiques de 15 mg/kg toutes les 24 heures ou 20 mg/kg toutes les 36 heures. Pour les autres stades d'insuffisance rénale, l'atteinte des cibles combinées restait partielle : 57,4 % des patients de grade G2 avec 20 mg/kg toutes les 36 heures, 37,4 % des patients de grade G4 avec 15 mg/kg toutes les 48 heures, et 53,7 % des patients de grade G5 avec 7,5 mg/kg toutes les 24 heures. Les résultats correspondants sont représentés dans le Tableau 3.

Globalement, la probabilité d'atteinte des cibles pharmacocinétiques variait en fonction du stade d'insuffisance rénale, de la dose administrée et de l'intervalle d'administration, montrant la nécessité d'une adaptation posologique spécifique à chaque stade d'insuffisance rénale.

**Tableau 3.** Pourcentage des patients répondant à un critère double de Cmin et Cmax en fonction de la posologie et d'intervalle d'administrations.

Intervalle	Administration chaque 24 heures					Administration chaque 36 heures					Administration chaque 48 heures				
	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30
Posologie(mg/kg/j)	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30	7,5	15	20	25	30
G2	14,9	53,7	53,3	39,1	24,4	8,4	44,2	57,4	52,4	39,9	10,9	46,9	55	46,6	33,2
G3	3,1	74,3	69,2	36,1	15,4	0,3	63,8	74,3	48,1	22,4	0,1	54,3	70,9	49,7	24,2

G4	9,4	27,2	12,9	4,1	1,2	5,4	17,7	9,1	3,6	0,8	4,1	37,4	23,7	9,5	3,8
G5	53,7	7	1,5	0,1	0	22,3	0,8	0,1	0	0	36	8	1	0	0,2

Cette étude a ainsi permis de proposer des schémas posologiques initiaux d'amikacine adaptés aux différents stades d'insuffisance rénale définis selon la classification KDIGO, sur la base de la pharmacocinétique de population et des simulations pharmacocinétiques chez des patients hospitalisés.

#### 4. DISCUSSION

L'amikacine est un aminoside largement utilisé dans le traitement des infections sévères à bacilles Gram négatif, notamment les infections nosocomiales et les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Son élimination rénale par filtration glomérulaire est conditionnée par la fonction rénale, par conséquent, toute diminution de cette dernière entraîne une réduction de la clairance de l'amikacine, une augmentation de la demi-vie d'élimination et un risque d'accumulation pouvant conduire à une néphrotoxicité et une ototoxicité. L'insuffisance rénale constitue un facteur majeur influençant la pharmacocinétique de l'amikacine, en particulier sa clairance et son risque d'accumulation. L'adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux est donc indispensable afin d'assurer un équilibre optimal entre efficacité thérapeutique et prévention de la toxicité, notamment néphrotoxique et ototoxique [9,15].

L'utilisation de simulations pharmacocinétiques constitue aujourd'hui une approche largement reconnue pour optimiser les schémas posologiques des anti-infectieux, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une grande variabilité pharmacocinétique. Les simulations, notamment fondées sur des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, permettent d'évaluer différents schémas posologiques et d'estimer la probabilité d'atteindre des objectifs thérapeutiques tels que les concentrations maximales et minimales ciblées [8].

Cette démarche facilite la proposition de schémas posologiques initiaux optimisés avant même la réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique, améliorant ainsi l'efficacité et la sécurité du traitement antibactérien. Ces principes ont été clairement décrits dans le cadre des anti-infectieux, où l'intégration de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie dans des simulations permet de guider les décisions posologiques en tenant compte de la variabilité interindividuelle et des altérations physiologiques telles que l'insuffisance rénale [16].

Notre étude a inclus 85 patients hospitalisés présentant une insuffisance rénale et a utilisé des simulations pharmacocinétiques pour proposer des schémas posologiques d'amikacine adaptés à chaque stade d'insuffisance rénale. Cette approche est comparable à celle de Loo et al., qui ont évalué l'optimisation posologique de l'amikacine chez 83 patients à haut risque atteints de neutropénie fébrile et de malignités hématologiques, en utilisant la modélisation pharmacocinétique et les simulations Monte Carlo pour ajuster les doses et atteindre les objectifs pharmacocinétiques [14].

La classification des patients selon les stades d'insuffisance rénale en utilisant le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD a permis de décrire précisément la fonction rénale de la population étudiée. La diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (MDRD) du stade G2 au stade G5, avec des valeurs moyennes allant de 75 à 11,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, reflète la variabilité de la sévérité de l'insuffisance rénale dans cette cohorte et met en évidence la présence à la fois de patients à risque modéré et de patients en insuffisance rénale terminale. Cette distribution est importante car elle permet d'évaluer l'impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments néphrotoxiques comme l'amikacine, et souligne la nécessité d'adapter les doses en fonction du stade rénal.

Par ailleurs, le fait que 43,8 % des patients étaient sous hémodialyse et 23 % sous dialyse péritonéale montre que près de la moitié de la population présentait une insuffisance rénale sévère nécessitant un traitement de remplacement rénal. Ces patients constituent un groupe particulièrement vulnérable, car la clairance de l'amikacine dépend fortement de la fonction rénale et des modalités de dialyse, qui influencent la concentration plasmatique du médicament. Ces données soulignent l'importance de tenir compte du type de dialyse et de la gravité de l'insuffisance rénale lors de la planification des schémas posologiques et du suivi thérapeutique pharmacologique [9,15].

Enfin, la prédominance des stades G2 et G5 dans cette population reflète une double dynamique clinique : d'une part, la majorité des patients présentent une insuffisance rénale modérée, pour laquelle une adaptation posologique fine est nécessaire mais réalisable avec des protocoles standards ; d'autre part, une proportion importante de patients en insuffisance rénale terminale impose des ajustements individualisés plus complexes, souvent basés sur la surveillance des concentrations plasmatiques et sur la prise en compte

des effets des séances de dialyse sur l'élimination de l'aminoside. Cette observation concorde avec les recommandations actuelles pour la gestion des aminoglycosides chez les patients hémodialysés ou sous dialyse péritonéale [16].

Des études récentes confirment cette grande variabilité posologique. Pérez-Blanco et al. ont montré que même les doses recommandées d'amikacine peuvent être insuffisantes pour atteindre les cibles pharmacocinétiques dans certaines situations cliniques et qu'une adaptation individualisée tenant compte de la fonction rénale et du statut nutritionnel est nécessaire [17]. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études récentes indiquant que les schémas standards mentionnés dans le Tableau 4 [5,7].

**Tableau 4** Comparaison des schémas posologiques simulés de l'amikacine selon les stades d'insuffisance rénale (KDIGO) avec les recommandations de Tod et al.

Stade KDIGO	Dose / Intervalle simulée (mg/kg / h)	% patients atteignant Cmin & Cmax (simulations)	Clairance spécifique (mL/min, selon Tod et al)	Dose / Intervalle recommandée par Tod et al (mg/kg / h)
G2	20 / 36h	57,4 %	60–80	22 / 36h
G3	15–20 / 24–36h	74,3 %	40–60	20 / 36h
G4	15 / 48h	37,4 %	20–40	20 / 48h
G5	7,5 / 24h	53,7 %	10–20	17 / 48h

Les paramètres pharmacocinétiques évalués dans nos simulations comme les concentrations minimales (Cmin) et maximales (Cmax), le volume de distribution populationnel (Vd pop), clairance populationnelle (Cl pop) et leurs variabilités interindividuelles, constituent les principaux déterminants de l'exposition systémique de l'amikacine. La plage observée des Cmin (0–25 mg/L) et des Cmax (8–90 mg/L) reflète la variabilité pharmacocinétique qui peut survenir chez des patients hospitalisés présentant des degrés divers d'insuffisance rénale, des comorbidités ou des états cliniques instables.

Dans une cohorte de patients atteints d'insuffisance rénale, les paramètres de clairance et de volume de distribution ont montré une importante dispersion, reflétant les différences physiologiques entre individus (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2024). De même, chez des patients critiques recevant une hémodialyse continue, des variations significatives des paramètres pharmacocinétiques ont été observées, notamment en lien avec l'utilisation de la dialyse et la clairance altérée [12].

Des études récentes ont également montré que les concentrations plasmatiques d'amikacine peuvent varier de manière substantielle en fonction de la sévérité de la maladie, comme chez les patients avec sepsis intra-abdominal où la clairance et la demi-vie étaient modifiées de manière significative [19]. L'atteinte des objectifs pharmacocinétiques (Cmax/MIC) en soins intensifs est souvent difficile sans adaptation dose/intervalle, ce qui corrobore la nécessité d'une modélisation fine des paramètres [13]. 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 [10,18].

L'analyse des simulations réalisées dans notre étude montre que l'atteinte simultanée des cibles pharmacocinétiques de l'amikacine (Cmin < 5 mg/L et Cmax 40–80 mg/L) reste limitée chez les patients insuffisants rénaux, avec des pourcentages maximaux d'atteinte variant de 37,4 % à 74,3 % selon le stade d'insuffisance rénale et le schéma posologique. Ces résultats soulignent la difficulté d'atteindre les objectifs thérapeutiques dans une population hétérogène, où la clairance rénale est le principal facteur modulant l'exposition systémique à l'aminoside.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (grades G2–G3), les simulations indiquent que l'atteinte des cibles combinées reste relativement élevée, ce qui reflète une clairance rénale suffisante pour maintenir les concentrations résiduelles dans les limites sécuritaires tout en atteignant des concentrations maximales efficaces. En revanche, chez les patients en insuffisance rénale sévère ou terminale (G4–G5), la probabilité d'atteindre simultanément Cmin et Cmax est nettement réduite, confirmant l'impact majeur de la réduction de la clairance sur la pharmacocinétique de l'amikacine.

Ces observations sont globalement cohérentes avec les recommandations de Ghafari et al., qui suggèrent de ne pas réduire la dose initiale d'amikacine même en cas d'insuffisance rénale afin de garantir une efficacité antibiotique optimale [7]. Nos résultats rejoignent également les conclusions de Boidin et al., qui recommandent d'allonger l'intervalle posologique jusqu'à 36 ou 48 heures chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance modérée [2]. Dans notre cohorte, nous observons que des intervalles prolongés sont parfois nécessaires pour les grades G4 et G5 afin d'éviter l'accumulation excessive et de limiter le risque de toxicité lié à des concentrations minimales élevées.

Il est toutefois important de noter que, dans la plupart des études cliniques et dans la pratique quotidienne, l'efficacité pharmacologique de l'amikacine est évaluée principalement par la mesure de Cmax. L'analyse du rapport Cmax/CMI permet cependant de mieux illustrer l'efficacité antibiotique, en tenant compte à la fois de la concentration maximale et de la sensibilité du microorganisme [13]

L'analyse comparative montre que nos recommandations de dose et d'intervalle sont globalement cohérentes avec les schémas proposés par Tod et al., en particulier pour les grades G2 et G3. Pour les stades G4 et G5, nos simulations suggèrent des ajustements plus conservateurs en termes de dose ou d'intervalle afin de réduire le risque de concentrations minimales excessives et de toxicité [20]. Bien que le seuil de 80 % d'atteinte des cibles ait été retenu comme critère de définition de la « posologie optimale », les résultats montrent qu'aucun schéma posologique ne permet d'atteindre systématiquement cet objectif dans l'ensemble des sous-groupes d'insuffisance rénale étudiés. Cette observation reflète la complexité de l'optimisation posologique de l'amikacine dans cette population, caractérisée par une variabilité importante de la clairance résiduelle et une sensibilité élevée aux ajustements de dose et d'intervalle.

Dans ce contexte, l'atteinte simultanée des objectifs pharmacocinétiques d'efficacité (Cmax) et de sécurité (Cmin) apparaît limitée, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Plusieurs travaux de pharmacocinétique de population ont montré que, chez les patients insuffisants rénaux, les stratégies posologiques standard ou intensifiées ne permettent pas d'obtenir une couverture homogène des cibles, en raison de l'hétérogénéité interindividuelle de la fonction rénale et de la clairance de l'amikacine.

Ainsi, les études de Pressiat ont mis en évidence que la variabilité de la clairance constitue un déterminant majeur de l'exposition aux aminosides, limitant la prédictibilité des concentrations même après optimisation des doses [18]. De manière concordante, Ghafari a montré que les ajustements posologiques en insuffisance rénale améliorent partiellement la sécurité sans garantir l'atteinte simultanée des objectifs d'efficacité [7]. Les travaux de Kato confirment également que les schémas standardisés ne permettent pas une optimisation uniforme des expositions dans les populations à fonction rénale altérée [10]. Ces éléments soulignent que, dans cette population, la variabilité pharmacocinétique constitue une limite intrinsèque à l'obtention d'une exposition parfaitement contrôlée. Dans ce cadre, l'optimisation thérapeutique repose davantage sur une approche individualisée intégrant le suivi thérapeutique pharmacologique et l'adaptation dynamique des posologies

Le Tableau 4 situe nos recommandations posologiques d'amikacine par rapport aux données publiées par Tod et al., en fonction des grades d'insuffisance rénale (KDIGO) [20]. Il permet d'illustrer la cohérence de nos simulations avec la littérature et de mettre en évidence certaines différences pratiques.

Cette étude présente des limites liées à l'utilisation de patients virtuels pour les simulations, nécessitant une validation prospective. Certains facteurs influençant la pharmacocinétique de l'amikacine, comme l'état nutritionnel ou certaines comédications, n'ont pas été pris en compte. L'usage de furosémide et/ou de 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. [4].

L'intégration de biomarqueurs rénaux précoces, tels que l'albuminurie ou la cystatine C, pourrait améliorer l'individualisation des doses et renforcer la sécurité et l'efficacité du traitement, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou des comorbidités à risque. Ainsi, l'ensemble de ces données confirme que l'optimisation posologique de l'amikacine nécessite une individualisation précise, prenant en compte la clairance rénale, le stade d'insuffisance et la surveillance thérapeutique pharmacologique, afin de maximiser l'efficacité tout en minimisant les risques de néphrotoxicité et d'ototoxicité. L'atteinte des objectifs PK/PD dès la première dose reste essentielle pour garantir l'efficacité.

### Limites de l'étude

Le caractère observationnel rétrospectif de l'étude reflète les conditions réelles de prise en charge des patients insuffisants rénaux et permet d'explorer la variabilité pharmacocinétique observée en pratique clinique. Certains paramètres cliniques susceptibles d'influencer l'exposition à l'amikacine, notamment les traitements concomitants, les variations de l'état hydrique ou certaines modifications physiopathologiques liées au contexte clinique, n'ont toutefois pas été intégrés dans le modèle de simulation.

Les modalités de dialyse (type, durée et clairance associée) n'ont pas pu être intégrées dans le modèle de simulation en raison de l'impossibilité de les prendre en compte comme covariable. Néanmoins, le moment d'administration de l'amikacine a été ajusté en fonction des séances de dialyse afin de limiter l'impact de ce facteur sur l'interprétation des concentrations.

Par ailleurs, les simulations réalisées reposent sur les paramètres pharmacocinétiques estimés à partir de la population étudiée et ont permis d'explorer différents scénarios posologiques dans les sous-groupes d'insuffisance rénale. Ces résultats apportent ainsi des

éléments utiles pour l'optimisation thérapeutique de l'amikacine et mériteraient d'être confirmés par des évaluations prospectives complémentaires.

## 5. CONCLUSION

L'adaptation des schémas posologiques doit tenir compte du degré d'altération de la fonction rénale, en privilégiant généralement l'allongement de l'intervalle d'administration plutôt qu'une réduction excessive de la dose, afin de maintenir des concentrations maximales efficaces tout en limitant les concentrations résiduelles élevées. L'approche basée sur les stades d'insuffisance rénale constitue ainsi une stratégie pertinente pour guider l'ajustement posologique initial. Cette étude met en évidence une variabilité pharmacocinétique importante de l'amikacine chez les patients insuffisants rénaux, avec des difficultés à atteindre simultanément les objectifs d'efficacité et de sécurité à l'aide des schémas posologiques standards. Les simulations réalisées suggèrent que l'optimisation des concentrations plasmatiques nécessite une adaptation individualisée des doses et des intervalles d'administration en fonction du degré d'altération de la fonction rénale. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de certaines limites méthodologiques, notamment la taille modérée de l'échantillon, l'hétérogénéité des profils rénaux et l'absence d'intégration complète des paramètres liés à la dialyse dans les simulations. Ainsi, les schémas proposés doivent être considérés comme des approches exploratoires nécessitant une validation prospective sur des cohortes indépendantes avant toute généralisation clinique. Ces données soulignent néanmoins l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique et de la modélisation pharmacocinétique comme outils d'aide à l'individualisation thérapeutique de l'amikacine chez les patients insuffisants rénaux.

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

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

## REFERENCES

1. Aréchiga-Alvarado N, Medellín-Garibay SE, Milán-Segovia RDC, Rodríguez-Leyva I, Mejía-Vilet JM, Romero-Méndez MC, 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
2. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, Roger C, Lefrant JY, Roberts JA, 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;63(11):e00993-19. doi:10.1128/AAC.00993-19
3. Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, Guillermet A, Burdin de Saint Martin J, Maire P, et al. Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte : une hétérogénéité qui remet en cause le calcul de la dose basé sur le poids. *Therapie.* 2009;64(1):47-53. doi:10.2515/therapie/2009009
4. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojenska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care.* 2013;17(4):R165. doi:10.1186/cc12844
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0 [Internet]. EUCAST; 2024 [cited 2024 Jan 1]. Available from: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_14.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf)
6. Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(2):146-151. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.03.022
7. Ghaffari S, Hadi AM, Farhad N, Mojtaba A, Mehrdad B, Naghizadeh MM. Evaluation of amikacin dosing schedule in critically ill elderly patients with different stages of renal dysfunction. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(e1):e52-e57. doi:10.1136/ejpharm-2021-002986
8. Hou J, Zhang M, Ma SQ, Li YM, Zhang GH, Ma YM, et al. Application of Monte Carlo simulation to optimise the dosage regimen of meropenem in patients with augmented renal clearance for *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Heliyon.* 2024;10(7):e32600. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32600
9. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, 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
10. Kato H, Parker SL, Roberts JA, Lipman J, Udy AA, Higgins N, et al. Population pharmacokinetics analysis of amikacin initial dosing regimen in elderly patients. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2):100. doi:10.3390/antibiotics10020100
11. Li S, Zhu S, Xie F. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluations of amikacin dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Pharm Pharmacol.* 2023;75(4):515-522. doi:10.1093/jpp/rgad005
12. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30(4):393-423. doi:10.3747/pdi.2010.00049
13. Logre E, Enser M, Tanaka S, Pereira D, Ruckly S, Timsit JF, et al. Amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic in intensive care unit: a prospective database. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):75. doi:10.1186/s13613-020-00685-5
14. Loo J, Leong G, Ghazi S. Simulation-based assessment of empirical amikacin dosing in high-risk adults with febrile neutropenia and hematological malignancies using population pharmacokinetic modeling. *Ther Drug Monit.* 2025 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/FTD.0000000000001421

15. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease – a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(11):1122-1137. doi:10.1038/ki.2011.322
16. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther.* 2016;38(9):1930-1947. doi:10.1016/j.clinthera.2016.06.015
17. Perez-Blanco JS, Fernandez de Gatta MM, Calvo MV, Garcia MJ, Lanao JM, Dominguez-Gil A. Amikacin initial dosage in patients with hypoalbuminaemia: an interactive tool based on a population pharmacokinetic approach. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(8):2222-2231. doi:10.1093/jac/dkaa158
18. Pressiat C, Kudela A, De Roux Q, Fiore A, Bouabdallah S, Mégarbane B, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):289. doi:10.3390/pharmaceutics14020289
19. Shahrami B, Najmeddin F, Rouini MR, Shalviri G, Mousavi S, Mojtahedzadeh M, et al. Evaluation of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients with intra-abdominal sepsis. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(1):114-118. doi:10.15171/apb.2020.014
20. Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillevin L, 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