

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN**  
**MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 19 mai 2017 à Poitiers  
par Mr. Mirza HADZIC

**Comparaison pharmacocinétique intra-pulmonaire et plasmatique d'une  
dose de 8 mg/kg de gentamicine administrée par voie intraveineuse ou  
nébulisée chez 12 patients présentant une pneumopathie acquise sous  
ventilation mécanique**

### COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Mimos Olivier

Membres :

Madame le Professeur Roblot France

Monsieur le Professeur Debaene Bertrand

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Boisson Matthieu



*Le Doyen,*

Année universitaire 2016 - 2017

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoit, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion (surnombre jusqu'en 08/2019)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, Informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2017)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine Interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, Imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et Imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ**, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre pédagogie, votre disponibilité et votre sympathie. Après avoir appris à vos côtés en réanimation chirurgicale, j'ai pu continuer à apprécier votre humanité et votre polyvalence ce semestre aux urgences, soyez assuré de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE**, vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Merci pour la qualité de formation que vous nous offrez et pour la rigueur que vous nous inculquez. Je suis heureux d'avoir été formé à votre école et de pouvoir y continuer à exercer. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

**A Madame le Professeur France ROBLOT**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Matthieu BOISSON**, tu m'as fait l'honneur de me confier et de me diriger tout au long de ce travail. Je te remercie pour ton aide et ton accompagnement, ta disponibilité et ta réactivité. Ta rigueur et tes conseils ont été précieux et je te suis reconnaissant de m'avoir choisi pour mener ce travail à tes côtés. Sois assuré de ma profonde gratitude.

## REMERCIEMENTS

**A ma maman Razija**, ton courage et ta détermination face à toutes les épreuves traversées forcent le respect, merci de m'avoir supporté et d'autant m'aimer,

**A mon papa Ismet**, ta force et ton caractère m'ont fait devenir un homme, merci de m'avoir inculqué toutes ces qualités humaines,

Sans votre bravoure, votre courage et votre désir de vivre, aujourd'hui nous ne serions pas là, je vous aime.

**A Minus**, merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir épaulé, les bons comme les mauvais moments c'est toujours ensemble qu'on les a partagé, tu m'auras piqué la vedette en terminant tout avant moi, c'est la fin d'une longue aventure, mais le début de beaucoup d'autre, je t'aime.

**A ma tatie Lejla**, tu as toujours été à mes côtés comme une maman, je t'aime.

**A ma tatie Nermana et mon tonton Jasmin**, merci d'être toujours là pour moi, je vous aime.

**A mes mamies Senija et Fatima**, je vous aime.

**A mes cousines Alma et Irma**, merci pour votre présence et votre soutien dans tous les bons et mauvais moments, j'ai de la chance d'être aussi bien entouré, que ce soit toi Almich pour ton éternelle bonne humeur ou toi Sherlock pour tout les gossip qu'on aime partager.

**A mon frate Pierre**, il y a des fois les amis deviennent la famille, avec toi la médecine a tourné à la belle aventure, t'es pas seulement un frère pour moi mais un enfant de la famille.

**A mon cousin Mirza**, on a grandi ensemble, je suis fier du père que tu es devenu et d'avoir l'honneur d'être le parrain de ta fille, je vous aime tous les quatre.

**A toute ma famille**, resté en Bosnie ou dispersée sur ce globe, je sais que vous gardez un intérêt pour mon parcours, et je vous en remercie.

**A Liliane**, tu resteras celle qui m'a appris à lire et écrire, ma première enseignante, mais aussi une grand-mère d'adoption, je sais que tu serais fière de moi.

## REMERCIEMENTS

**A Anouk**, tu gardes une place particulière pour moi, merci pour ton soutien et ta présence lors des trois dernières années.

**A la famille Alaux**, votre accueil et votre simplicité ont rendu mon passage dans votre famille génial, merci pour votre gentillesse.

**A Paul**, tu as su séduire ma sœur et gagner son cœur, je suis content qu'elle puisse compter sur toi et de te savoir à ses côtés.

**A Francois Brossard**, pour avoir relu et critiqué mon travail, merci pour votre temps.

**A mes amis landais, Jérémy, Hugo, Marco, Pierrick, Simon, Arthur, Max, Olive, Margaux, JB, Maxou, Rémy, Milou, MP, Thibault, Laure**, les années passent, mais ça reste toujours un plaisir de vous retrouver.

**A Yannick, Martin, Clément, Alex et Jérem**, chaque voyage a été une belle aventure, il nous reste des horizons à explorer.

**A Ralph et Stepi**, avec vous aussi il reste pas mal d'horizons à découvrir, des tapas à déguster ou des polos à revendre.

**A la colloc', Arnaud, Mazette, Yannickos, Anne, Cassandre, Anouk**, un joyeux bordel partagé ensemble, des souvenirs impérissables.

**A mes amis carabins bordelais, Gunther, Renaud, Francois, Emilie, Marie**, nos chemins se sont séparés, mais je n'oublie pas les bons moments qu'on a partagé.

**A mes amis poitevins, Laurent, Alex, Vincent**, on vient du sud ouest mais finalement c'est cette belle bourgade qui nous a rassemblé.

**A Juju**, sans qui je n'aurais pas eu le temps d'écrire ces remerciements, merci pour ta générosité et ton altruisme, je suis content d'avoir rencontré la copine de Pierre.

**A Pascal**, sans qui notre famille ne serait pas en France, au complet, merci pour ta générosité, et d'avoir été là pour nous aider.

## **REMERCIEMENTS**

**A mes co-internes de promo, Ulrich, Virginie, Ismael, Solène, Sabrina, Stéphanie, Damien et Pierre-Alain,** après ces 5 années, une page se tourne, on a appris et grandi ensemble, et ça a été un plaisir.

**A tous mes co-internes que j'ai côtoyé dans les différents semestres,** parce que l'entente et la solidarité rendent la vie plus agréable et les journées moins longues.

**A tous les Infirmiers et paramédicaux du CHU de Poitiers, du CHU de Limoges, du CH de Niort et d'Angoulême,** vous être les personnes au coté desquelles on apprend la médecine, merci pour tout.

**Aux équipes d'anesthésie et de réanimation du CH de Niort, à l'équipe de Réanimation du CH d'Angoulême, l'équipe d'anesthésie pédiatrique et de maternité du CHU de Poitiers, l'équipe d'anesthésie du CHU de Limoges, les équipes de Réanimation Chirurgicale et Médicale,** merci pour votre accompagnement et votre pédagogie.

**A l'équipe médicale et paramédicale des Urgences du CHU de Poitiers** pour ce semestre enrichissant.

**A l'équipe médicale et paramédicale de réanimation chirurgicale du CHU,** ce travail n'aurait pas été possible sans votre aide pratique, vous avez soutenu et pris toujours avec sourire mes visites et les contraintes de mon protocole, merci pour votre soutien à toute heure du jour et de la nuit.

**A l'équipe médicale et paramédicale de réanimation cardio-thoracique du CHU,** mon passage dans votre service m'a donné l'envi de renouveler l'expérience et de continuer à apprendre à vos cotés.

**A ceux qui sont ou ont été mes chefs de clinique Thibault, Corentin, Matthieu, Thomas, Franck, Elsa, Louis-Marie, Thibault, Ludivine, Yohann.**

**Aux secrétaires du DAR Laurence et Isabelle.**

**Aux attachées de recherche clinique,** en particulier **Sabrina,** pour ton aide dans ce travail, à **Anne-Laure et Nadia.**

# SOMMAIRE

<b>I.INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>I.1. Les Pneumopathies Acquisées sous Ventilation Mécanique (PAVM).....</b>	<b>10</b>
I.1.1. Epidémiologie .....	10
I.1.2. Etiologies.....	10
<b>I.2 Traitements des PAVM et nébulisation .....</b>	<b>11</b>
I.2.1. Antibiothérapie .....	11
I.2.2 Modes d'administration.....	11
I.2.3 Optimisation de l'aerosoltherapie.....	12
<b>I.3. La Gentamicine .....</b>	<b>15</b>
I.3.1. Intérêt des Aminosides .....	15
I.3.2. Gentamicine .....	16
I.3.3 Mécanismes d'action, résistance et Spectre : .....	16
I.3.4. Pharmacocinétique .....	17
I.3.5. Toxicité.....	17
<b>I.4. Justification de l'étude.....</b>	<b>18</b>
<b>I.5. Objectif de l'étude .....</b>	<b>18</b>
<b>II. PATIENTS et METHODES.....</b>	<b>19</b>
<b>II.1. Critère d'évaluation .....</b>	<b>19</b>
<b>II.2. Sélection des patients .....</b>	<b>19</b>
II.2.1. Critères d'inclusion .....	19
II.2.2.Critères de non inclusion.....	20
<b>II.3. Mode d'administration de la gentamicine et posologie .....</b>	<b>21</b>
II.3.1. Identification des traitements .....	21
II.3.2. Administration de la Gentamicine .....	21
<b>II.4. Réalisation des prélèvements plasmatiques .....</b>	<b>22</b>
<b>II.5. Réalisation des prélèvements pulmonaires.....</b>	<b>22</b>
<b>II.7.Analyse pharmacocinétique .....</b>	<b>24</b>
II.7.1. Dosage de la gentamicine dans le plasma, le LBA et l'urine .....	24
II.7.2. Analyse pharmacocinétique .....	25
<b>II.8. Analyse statistique.....</b>	<b>25</b>
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>26</b>
<b>III.1. Patients.....</b>	<b>26</b>
<b>III.2. Pharmacocinétique plasmatique de la Gentamicine .....</b>	<b>29</b>
<b>III.3. Pharmacocinétique pulmonaire de la Gentamicine.....</b>	<b>31</b>
<b>III.4. Index PK-PD .....</b>	<b>34</b>
<b>IV. DISCUSSION : .....</b>	<b>35</b>

<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>38</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>39</b>
<b>VII. ABREVIATIONS</b> .....	<b>43</b>
<b>VII. ANNEXES</b> .....	<b>45</b>
<b>ANNEXE 1 : Synthèse des dosages plasmatiques et intra-alvéolaires</b> .....	<b>46</b>
<b>ANNEXE 2 : Abstract soumis au congrès de la SFAR 2017</b> .....	<b>52</b>
<b>ANNEXE 3 : Accord du CPP Ouest III</b> .....	<b>55</b>
<b>IX. SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>56</b>
<b>X. RESUME</b> .....	<b>57</b>

# I.INTRODUCTION

## I.1. Les Pneumopathies Acquises sous Ventilation Mécanique (PAVM)

### I.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Les infections liées aux soins sont devenues un problème de santé publique majeur. Les PAVM concernent 5 à 10 patients pour 1000 hospitalisations avec une incidence multipliée par 6 à 20 en cas de ventilation mécanique, ce qui les place au premier rang des infections nosocomiales en réanimation (incidence 25%). Elles compliquent 9 à 27 % des ventilations mécaniques (1,2), en raison de l'augmentation de la morbidité (prolongation de la durée de ventilation mécanique, de séjour en réanimation, de l'exposition aux anti-infectieux...) et de la mortalité pouvant atteindre jusqu'à 76 % selon les germes responsables (1), le traitement des PAVM représente un challenge.

### I.1.2. ETIOLOGIES

Ces dernières années, il a été décrit une augmentation majeure de la fréquence des germes multi-résistants. Le risque de pneumopathies nosocomiales à germe(s) résistant(s) augmente avec la durée d'hospitalisation.

Les pneumopathies précoces surviennent dans les 4 premiers jours suivant l'hospitalisation et sont associées à un meilleur pronostic. Elles sont généralement causées par des germes communautaires, sensibles aux antibiotiques usuels, principalement *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et plus rarement des bacilles à Gram négatif (BGN) sensibles (3).

Les pneumopathies tardives apparaissent à partir du cinquième jour d'hospitalisation. Elles sont fréquemment causées par des germes résistants, et sont de pronostic plus sombre. Les germes qu'elles doivent faire redouter sont : *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* productrices de Bêta-lactamases à spectre élargi, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus* résistant à la méticilline (3).

Malheureusement, au cours des dernières décennies, les résistances bactériennes se sont développées alors même que peu de nouvelles molécules ont été développées (4). En l'absence de nouveaux antibiotiques, une meilleure connaissance et une meilleure utilisation des anciennes molécules est indispensable, c'est pourquoi malgré le manque d'étude randomisée de haut niveau de preuve démontrant l'efficacité clinique et l'absence d'effet adverse, il existe une utilisation croissante à travers le monde de l'antibiothérapie nébulisée pour optimiser la prise en charge des PAVM en réanimation (5,6).

## **I.2 Traitements des PAVM et nébulisation**

### **I.2.1. ANTIBIOTHERAPIE**

Les PAVM sont associées à une surmortalité lorsque l'antibiothérapie initiale est inadaptée ou débutée avec retard. Il est par conséquent important d'initier une antibiothérapie précoce et probabiliste avec un spectre élargi en cas de pneumopathies à risque de bactéries résistantes puis secondairement adaptée aux prélèvements bactériologiques (3).

### **I.2.2. MODES D'ADMINISTRATION**

Le choix de la molécule dépend de la flore locale, de la disponibilité et du coût des antibiotiques. Pour être efficace, il est non seulement important de choisir une antibiothérapie efficace mais aussi d'optimiser la posologie, la durée de traitement et de choisir une voie d'administration adaptée (3).

#### ***I.2.2.A. Antibiothérapie intra-veineuse***

L'antibiothérapie parentérale est la voie d'administration de référence dans les PAVM. Elle peut se révéler insuffisamment efficace car l'antibiothérapie conventionnelle peut être mise en défaut par les résistances bactériennes (1) ou associée à des doses inadaptées et limitées par la toxicité systémique (3,7,8).

### **I.2.2.B. *Nébulisation d'antibiotique***

L'administration d'une antibiothérapie nébulisée est à ce jour indiquée de façon recommandée pour la prise en charge des patients atteints de dilatations bronchiques ou de fibrose pulmonaire (9).

Théoriquement, l'antibiothérapie par aérosol a trois avantages : cibler l'organe atteint à savoir le poumon, augmenter l'effet bactéricidique en augmentant la concentration tissulaire pulmonaire de l'antibiotique et diminuer la toxicité systémique.

Le principal avantage de la nébulisation dans le traitement des PAVM est d'acheminer de fortes concentrations directement au site infecté avec des concentrations intra-alvéolaires alors bien supérieures aux concentrations obtenues après administration parentérale (8,10–12). Cela explique l'intérêt de cette voie lors des infections pulmonaires à bactéries multi-résistantes qui ont des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très augmentées.

Pour limiter la toxicité systémique tout en assurant une concentration d'antibiotique élevée au siège de l'infection, plusieurs études ont montré l'intérêt de la nébulisation d'antibiotique chez des patients sous ventilation mécanique (13,14). Cette voie d'administration se révèle intéressante dans des études animales pour les molécules hydrophiles diffusant difficilement au travers des membranes biologiques comme les aminosides (15).

Enfin, concernant la prévention des PAVM, cette technique permet également la décontamination de l'arbre trachéo-bronchique colonisé par la flore oro-pharyngée, qui constitue une des sources principale des PAVM (16) .

### **I.2.3 OPTIMISATION DE L'AEROSOLTHERAPIE**

Les paramètres modifiant le dépôt pulmonaire de l'aérosol sont la molécule à nébuliser (taille des particules), le respirateur (mode, réglage, circuit, hygrométrie), le nébuliseur et l'état respiratoire du patient (sévérité de la broncho-pneumopathie, atelectasie...)(16). La connaissance de ces facteurs est capitale et impose le respect rigoureux des conditions d'administration de l'aérosol et l'optimisation des paramètres ventilatoires des patients afin d'améliorer la délivrance des médicaments mais aussi de prévenir des complications pouvant être fatale. Cette pratique pour laquelle l'intérêt est croissant, bénéficie de recommandations réalisées par les experts de la société européenne de microbiologie et d'infectiologie depuis avril 2017 (17,18).

### ***I.2.3.A. Molécules à nébuliser et pharmacocinétique de l'aérosol***

Un aérosol est constitué de gouttelettes de formes et de tailles variables. Leur étude définit la granulométrie. Les particules  $> 5 \mu\text{m}$  se déposent par impaction dans le circuit du respirateur et les voies aériennes supérieures (trachée et bronches). Seules les particules entre 1 et  $5 \mu\text{m}$  peuvent atteindre les bronchioles et l'espace alvéolaire, elles se déposent par sédimentation, sous l'effet de la pesanteur. Les particules  $< 0,5 \mu\text{m}$  diffusent et ne se déposent qu'à la suite de collisions entre elles. En majorité, elles sont exhalées sans s'être déposées.

Donc pour atteindre les alvéoles, zone de l'infection dans les pneumopathies, les particules doivent être de petite taille, à savoir de façon optimale entre 1 et  $5 \mu\text{m}$  (19).

### ***I.2.3.B. Réglages du respirateur***

Les phénomènes d'impaction dans le circuit du respirateur et les voies aériennes supérieures peuvent être réduits en ventilant le patient en volume contrôlé à une fréquence respiratoire entre 12 et 18 cycles/min, entre 6 à 8 ml/kg de poids théorique, et en limitant le débit d'insufflation par augmentation du rapport I/E à 50%. De plus, il ne faut pas utiliser d'humidificateurs chauffant car l'hygrométrie qu'ils engendrent conduit à une impaction plus importante. A cause de leur effet filtre, les échangeurs de chaleur et d'humidité sont également à éviter. Par ailleurs, le nébuliseur doit être placé sur la ligne inspiratoire entre 10 et 30 cm du raccord en Y et le filtre sur la ligne expiratoire. Après chaque aérosol, le filtre doit être changé devant le risque d'accumulation de particules nébulisées, pouvant conduire à l'obstruction du filtre et à l'arrêt cardiaque comme rapportée dans l'étude de Lu et al en 2011 (20). Si possible, il est important de synchroniser la nébulisation avec la phase inspiratoire du cycle respiratoire en faisant une pause en fin d'inspiration (pause de 20% du cycle respiratoire) afin que les molécules aient le temps de se déposer dans les alvéoles par sédimentation. Il n'y a pas lieu de modifier la PEP et la  $\text{FiO}_2$  (21,22).

### ***1.2.3.C. Les nébuliseurs***

Il en existe 3 types : les nébuliseurs pneumatiques (jet nebulizer), les nébuliseurs ultrasoniques (US nebulizer) et les nébuliseurs à membrane vibrante.

Lors de l'utilisation du nébuliseur à membrane vibrante, les particules sont créées au niveau d'une membrane perforée (multiples orifices de diamètres identiques) qui vibre sous l'effet d'un système électronique. Ils génèrent un aérosol de taille constante (fonction du diamètre des orifices de la membrane) avec un débit de nébulisation élevé et permettent de nébuliser la totalité du volume introduit dans le réservoir sans augmentation de la température de la solution. Ainsi ils ne modifient pas la composition physico-chimique du médicament. Les performances de ces nébuliseurs sont encore améliorées par la synchronisation de la nébulisation à la période initiale du temps inspiratoire du ventilateur par des microprocesseurs. C'est une technique onéreuse mais qui permet d'augmenter les performances de nébulisation jusqu'à 40 à 60% (21–23).

Théoriquement, de part ses propriétés, le nébuliseur à membrane vibrante est celui dont l'utilisation est à privilégier par rapport aux deux autres dispositifs selon la recommandation d'experts sur la pratique de l'aérosolthérapie (17). Or à l'heure actuelle, il n'existe qu'une seule étude in vivo comparant le nébuliseur ultrasonique au nébuliseur à membrane vibrante, celle-ci ne montre pas de différence significative entre les deux systèmes (24).

### ***1.2.3.D. Etat respiratoire du patient et complications de l'aérosolthérapie***

Tout comme pour l'administration intra-veineuse, les atelectasies et les pneumopathies sévères gênent la délivrance de la molécule, il peut donc être souhaitable avant un aérosol, d'aspirer les sécrétions pulmonaires et de réaliser des manœuvres de recrutement alvéolaire afin d'optimiser la nébulisation. De plus, les atteintes de la barrière alvéolo-capillaire (Acute Lung Injury, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)) facilitent la diffusion de l'aérosol de l'espace alvéolaire vers l'espace plasmatique, majore les risques de toxicité systémique (16), limitant ainsi les concentrations intra-alvéolaires d'antibiotiques.

L'aérosolthérapie présente des effets indésirables communs comme la toux et le bronchospasme (25). Ces complications respiratoires sont cependant rares et secondaires principalement à une mauvaise tolérance aux adjuvants notamment les sulfites ou à l'utilisation de solutions hypo-osmolaires. Elles sont prévenues et traitées par les aérosols de bêta-2mimétiques (7,8).

Par ailleurs, il est décrit des complications plus graves comme la toxicité directe de certains médicaments sur le parenchyme pulmonaire avec un cas rapporté de SDRA après une aérosolthérapie de *Colistimethate sodique* (26). Les hypoxémies sévères notamment dues au manipulation du circuit de ventilation (mise en place du nébuliseur, changement du filtre et des tuyaux) peuvent aggraver le pronostic de patient déjà atteint de PAVM, ainsi Lu et al ont rapporté une baisse de 25% de la PaO<sub>2</sub> chez trois patients dont le rapport P/F était <200 dans leur étude (20). L'obstruction du circuit peut enfin avoir des conséquences catastrophiques, allant jusqu'à l'arrêt cardiaque, complication rapportée dans l'étude précédemment citée pour 3 malades au total, mise en évidence par le monitoring des pressions respiratoires pour deux malades mais par un arrêt cardiaque soudain pour le troisième (20).

### **I.3. La Gentamicine**

#### **I.3.1. INTERET DES AMINOSIDES**

La famille des aminosides, après plus de 50 ans d'utilisation, garde un intérêt thérapeutique dans le traitement des infections sévères et conserve une activité bactéricide vis-à-vis de nombreuses BGN (tout particulièrement les entérobactéries) et de cocci Gram positif (notamment le *Staphylocoque aureus*). Néanmoins, les aminosides présentent un index thérapeutique étroit marqué par la nécessité d'un pic sérique élevé pour atteindre une concentration suffisante au niveau pulmonaire (27) associée à une néphrotoxicité et d'une ototoxicité rendant leur utilisation délicate à haute dose chez les patients de réanimation présentant souvent une défaillance rénale associée. Ainsi, il a été démontré dans de nombreuses études cliniques randomisées en double aveugle que le ratio pic plasmatique d'aminoside sur la CMI était un déterminant majeur de l'efficacité du traitement (28–30), raison pour laquelle un ratio supérieur à 8-10 est recommandé dans le traitement par gentamicine (31). Pour autant, cet objectif est difficile à atteindre chez les patients de réanimation et expose à l'impossibilité de réinjecter une seconde dose en raison d'une concentration résiduelle trop élevée (32). Parmi les molécules disponibles de cette famille, l'amikacine et la tobramycine ont fait l'objet d'études ou/et sont utilisées en nébulisation en pratique clinique. Les rares études de pharmacocinétique portant sur la gentamicine ne s'intéressent pas à la concentration au niveau alvéolaire, siège de l'infection mais uniquement au niveau trachéal : concentration dans les expectorations (33) ou dans la sonde d'intubation

(34). De part son caractère hydrophile et de son regain d'efficacité tout particulièrement dans les pneumopathies à *Staphylococcus aureus* et/ou entérobactéries, la gentamicine semble être un bon candidat à la nébulisation

### **I.3.2. GENTAMICINE**

La gentamicine est un antibiotique polyosidique aminé, il s'agit d'une molécule cationique, très hydrosoluble, chimiquement stable, de faible poids moléculaire (478 Da).

Comme tout les aminosides, elle est caractérisée par une bactéricidie rapide concentration-dépendante avec un effet post-antibiotique sur les BGN aérobies, les coques à Gram positif (CGP) aérobie et plus particulièrement les staphylocoques. Découverte en 1963 à partir de *Micromonospora purpurea*, elle est à ce jour l'aminoside le plus couramment utilisé, généralement en association avec une bêta-lactamine. Son utilisation en France a fait l'objet de recommandations récentes (31).

### **I.3.3 MECANISMES D'ACTION, RESISTANCE ET SPECTRE :**

Comme tous les aminosides, la gentamicine inhibe la synthèse protéique des bactéries en bloquant la lecture du code génétique par fixation irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Cette fixation s'effectue après le passage intra-cytoplasmique par un transport actif ATP et oxygène-dépendant, expliquant la résistance naturelle des bactéries anaérobies aux aminosides. Son action est facilitée par la présence d'inhibiteurs de la synthèse membranaire bactérienne, expliquant son action synergique en association avec les bêta-lactamines et la vancomycine (35). La gentamicine a un effet bactéricide rapide, concentration dépendante. Son activité n'est pas modifiée par la densité bactérienne (absence d'effet inoculum) et perdure plusieurs heures après son administration, ce malgré une concentration inférieure à la CMI (effet post-antibiotique) (36). L'effet thérapeutique est maximal si le ratio  $C_{max}/CMI$  est supérieur ou égal à 8 (30).

Le mécanisme de résistance aux aminosides le plus répandu concerne la production par la bactérie d'une enzyme plasmidique modifiant la structure biochimique de l'antibiotique lui-même et lui faisant perdre son affinité ribosomale. Ce mécanisme confère d'emblée un haut niveau de résistance mais n'affecte généralement pas l'ensemble des aminosides (37). Un second mécanisme concerne la modification de la sous-unité 30S du ribosome bactérien par la 16S ARNr méthyltransférase, il confère à la bactérie un haut niveau de résistance à l'ensemble des aminosides (37). D'autres mécanismes moins connus ont été décrits, à savoir

la diminution de la concentration intracellulaire par pompes à efflux ou l'imperméabilisation de la paroi bactérienne.

Associé à son activité sur les BGN aérobies, il s'agit de l'aminoside le plus actif dans les infections à CGP. Pourtant elle a longtemps été délaissée dans le traitement des PAVM en raison de la forte proportion de *Staphylocoques aureus* méticilline-résistant (SAMR). Aujourd'hui du fait de l'amélioration des mesures d'hygiène (solution hydro-alcoolique, isolement contact...) et du dépistage systématique à l'entrée des services de réanimation, la proportion de PAVM à SAMR a presque été divisée par deux entre 2004 et 2011 dans les réanimations françaises (49% en 2004 vs 28% en 2011). Ainsi, la prise en compte du SAMR dans l'antibiothérapie probabiliste des PAVM à CGP n'est plus systématique, justifiant un regain d'intérêt pour l'utilisation de la gentamicine dans le traitement des PAVM.

#### **I.3.4. PHARMACOCINETIQUE**

Les propriétés pharmacocinétiques des aminosides sont comparables avec un volume de distribution correspondant au volume extracellulaire, un taux de fixation aux protéines de l'ordre de 20 %, une faible diffusion intracellulaire et une élimination exclusivement rénale sans métabolite.

La gentamicine est majoritairement utilisée par voie parentérale dans le traitement des infections graves et des chocs septiques. Concernant la voie nébulisée, bien que non prévue dans son AMM, elle est pratiquée par de nombreux services de réanimation. Cette attitude est motivée par la difficulté d'atteinte d'un pic plasmatique suffisant et la fréquence des situations d'insuffisance rénale en réanimation. A ce jour, il n'existe aucune donnée pharmacocinétique (animale ou humaine) permettant d'appréhender la posologie la plus adéquate.

#### **I.3.5. TOXICITE**

L'ensemble des aminosides présente une toxicité systémique équivalente, essentiellement rénale et auditive. L'incidence de cette toxicité est étroitement corrélée à la durée de traitement et devient importante au-delà de cinq jours. La toxicité semble liée à un mécanisme de transport actif responsable d'accumulation de l'aminoside dans les cellules rénales et cochléaires. En raison de ce transport saturable, la toxicité ne serait pas majorée par l'augmentation du pic plasmatique mais par la durée d'exposition (38).

#### **I.4. Justification de l'étude**

L'étude portait sur la comparaison de l'efficacité attendue de la gentamicine administrée à la dose unique journalière de 8 mg/kg par voie parentérale ou nébulisée. L'efficacité attendue était évaluée par le calcul du rapport  $C_{max}$  sur CMI, indice PK-PD le mieux corrélée à l'efficacité du traitement. La durée du traitement et le choix de la posologie s'appuyaient sur les recommandations de l'AFSSAPS et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (31). A ce jour aucune donnée dans la littérature ne permet de connaître la posologie adaptée à l'administration nébulisée. L'objectif de notre étude était de comparer les concentrations alvéolaires de gentamicine selon le mode d'administration. La comparaison de ces deux modes d'administration devait donc se faire à la même posologie. La seule indication de posologie restait donc les recommandations pour l'administration parentérale.

#### **I.5. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de notre étude a été d'étudier les caractéristiques pharmacocinétiques intra-pulmonaires et plasmatiques d'une dose de 8 mg/kg/j de gentamicine administrée par voies intraveineuse et nébulisée.

Les objectifs secondaires étaient de comparer le rapport de la concentration maximale sur la concentration minimale inhibitrice ( $C_{max}/CMI$ ) dans le plasma (après administration intraveineuse) et en intra-alvéolaire (après nébulisation) et d'évaluer la tolérance respiratoire de la nébulisation (survenue d'un bronchospasme pendant et/ou dans l'heure suivant la nébulisation, altération du rapport  $P_aO_2/F_iO_2$  de 20 % ou recours à des bronchodilatateurs).

## **II. PATIENTS et METHODES**

Ce travail présente les résultats de l'étude GENTAERO, étude monocentrique pharmacocinétique de phase I réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (France) dans le service de Réanimation Chirurgicale. Elle a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ouest III et par l'ANSM (Eudra CT n°2014-001665-27) et a été déclarée sur Clinical Trials (NCT02515448). Après consentement du patient ou d'un proche, douze patients majeurs présentant une PAVM justifiant l'administration d'un aminoside ont été inclus.

### **II.1. Critères d'évaluation**

Les patients inclus présentaient une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique justifiant un traitement antibiotique par un aminoside en association avec un autre antibiotique par voie parentérale (généralement une bêta-lactamine).

Les patients recevaient une administration parentérale de 8 mg/kg de gentamicine pendant 48h puis 24h après un aérosol d'une même posologie. Deux cinétiques étaient réalisées chez ces patients : cinétique plasmatique et intra-pulmonaire après administration parentérale.

Les patients étaient sédatisés sous ventilation mécanique. Avant l'inclusion chaque patient bénéficiait d'un prélèvement bactériologique pulmonaire (prélèvement distal protégé) avec examen direct, mise en culture et antibiogramme.

### **II.2. Sélection des patients**

#### **II.2.1. CRITERES D'INCLUSION**

- Patient adulte hospitalisé en réanimation, âgés de 18 ans et plus, des deux sexes.
- Patient ayant une infection pulmonaire justifiant un traitement par gentamicine.
- Patient sous ventilation mécanique.
- Patient libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination.
- Patient affilié à un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne.

- Après obtention d'un consentement éclairé et signé par le patient ou par un proche (ou la personne de confiance) après information claire et loyale sur l'étude.

### **II.2.2.CRITERES DE NON INCLUSION**

- Patient obèse ( $IMC > 40 \text{ mg/m}^2$ ).
- Patient ayant reçu de la gentamicine dans les 7 jours précédant leur inclusion ou recevant un autre aminoside au cours de l'étude.
- Patient ayant reçu des allergies connues aux aminosides.
- Patient ayant des allergies connues aux sulfites.
- Patient ayant des allergies connues au parabens.
- Patient aux antécédents personnels et familiaux de myasthénie.
- Patient présentant une cirrhose de grade B ou C selon la classification de Child-Pugh.
- Patient recevant de la polymyxine B.
- Patient recevant de la toxine botulique.
- Patient ayant une fonction respiratoire précaire ( $PaO_2/FiO_2 < 150$ ).
- Patient ayant une fonction rénale altérée (Clairance de la créatinine calculée  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Patient porteur de germes respiratoires chroniques (mucoviscidose, DDB, insuffisants respiratoires chroniques...).
- Patient participant simultanément à un autre protocole de recherche portant sur un traitement anti-infectieux, une mesure susceptible d'affecter le risque infectieux ou un traitement induisant une interaction médicamenteuse avérée ou potentielle.
- Patient présentant une anomalie vestibulaire ou cochléaire.
- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les mineurs, les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale (tutelle et curatelle).

## **II.3. Mode d'administration de la gentamicine et posologie**

### **II.3.1. IDENTIFICATION DES TRAITEMENTS**

Pour l'administration parentérale, les malades bénéficiaient de GENTAMICINE PANPHARMA sous forme diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium 0,9%, forme solution injectable, dont l'adaptation se faisait au poids du patient à l'inclusion afin d'obtenir une dose de 8 mg/kg.

Pour l'administration par voie nébulisée, la dose unitaire retenue était administré sous forme pure à une concentration de 80 mg/ml (GENTAMICINE PANPHARMA 160 mg/2ml INJ). Le volume nébulisé (maximum 10 ml) et la durée de la nébulisation (maximum 30 min) dépendait donc du poids du patient.

### **II.3.2. ADMINISTRATION DE LA GENTAMICINE**

L'étude pharmacocinétique a été réalisée lors de la première administration de gentamicine (administration parentérale) puis lors de la troisième administration de gentamicine (administration nébulisée). Le deuxième jour, les patients recevaient une deuxième administration parentérale de gentamicine si le résiduel plasmatique de gentamicine était inférieur à 0,5 mg/l. La perfusion intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg de poids réel de gentamicine (J1) a été administrée sur 30 min sur une voie dédiée du cathéter veineux central à l'aide d'une pousse seringue électrique. A la fin de la perfusion, la tubulure a été purgée à l'aide de 5 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

L'administration nébulisée d'une même dose de gentamicine (J3) a été réalisée sur 30 min maximum à l'aide d'un nébuliseur à membrane vibrante (Aeroneb Pro<sup>®</sup>, Aerogen, Irlande, nébuliseur fonctionnant en continu) connecté sur la branche inspiratoire au plus près du patient. Les paramètres ventilatoires ont été optimisés et homogénéisés entre les patients. Ainsi tous les patients étaient sédatisés et curarisés pendant l'aérosol puis ventilés avec un volume courant de 7 à 8 ml/kg de poids théorique à une fréquence de 12 à 15 cycles par minute. Le circuit ne comportait pas de réchauffeur humidificateur le temps de l'aérosol.

## **II.4. Réalisation des prélèvements plasmatiques**

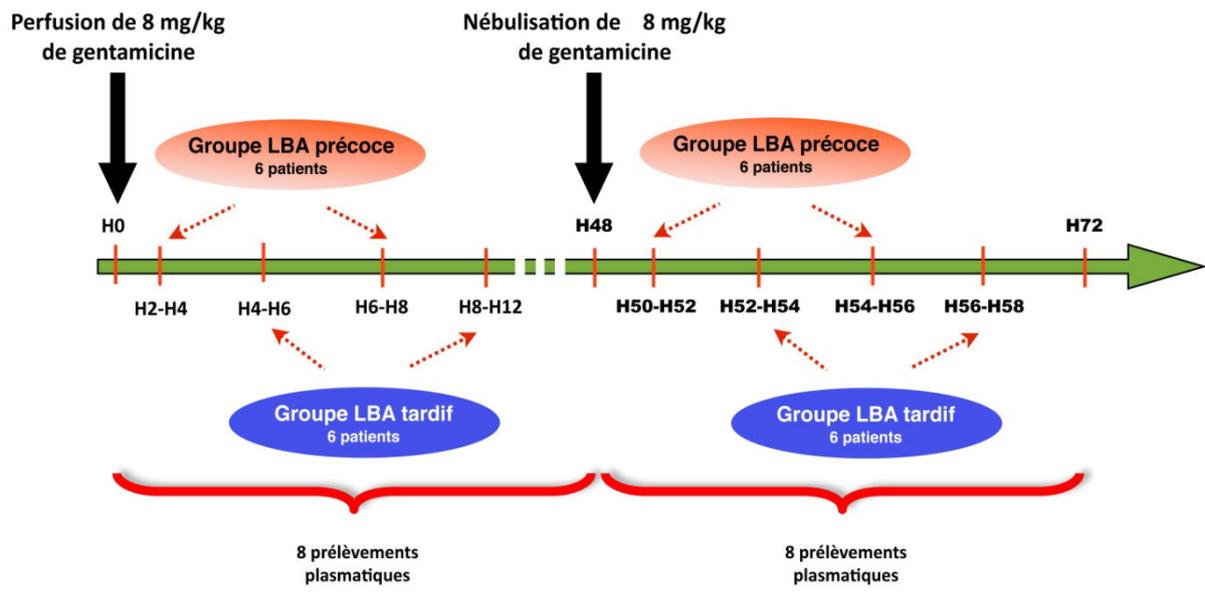
Le sang a été recueilli par l'intermédiaire d'un cathéter artériel sur un tube Vacutainer<sup>®</sup> hépariné de lithium de 4 ml. Les tubes ont ensuite été immédiatement centrifugés à 4°C, 3000 g pendant 10 minutes. Les heures exactes de prélèvements et de centrifugation ont été notées dans le cahier d'observation. Après centrifugation, le plasma a été séparé en deux aliquotes conservées à – 20°C puis – 80°C après étiquetage dans l'attente des dosages.

Chacune des études pharmacocinétiques (J1 et J3) a débuté par un prélèvement. Sept prélèvements de sang ont été réalisés dans les 24h suivant la première administration parentérale (J1) puis suivant l'administration nébulisée (J3) (30 min, 1h, 3h, 4-6h, 7h, 8-12h et 18-20h après le début de l'administration). Pour les six derniers malades, un prélèvement à 24h du début de l'administration a été réalisé dans chacune des études, alors qu'il ne fut réalisé qu'après l'administration nébulisée pour les six premiers malades.

## **II.5. Réalisation des prélèvements pulmonaires**

Les prélèvements intra-pulmonaires ont été réalisés selon la technique de mini lavage broncho-alvéolaire (mini-LBA) grâce à un double cathéter pour mini-LBA (BAL, KimVent<sup>®</sup>, 16 Fr, Kimberly-Clark). Un lavage broncho-alvéolaire à l'aide de 2 fois 20 ml de sérum salé 0,9% stérile (Aguettant, Lyon, France) était alors réalisé grâce au cathéter introduit dans la sonde d'intubation jusqu'au niveau pulmonaire. Le lavage était aussitôt réaspiré à l'aide 4 seringues de 10 ml puis immédiatement centrifugé à 4°C, 3000 g pendant 10 minutes. Le surnageant était ensuite séparé en quatre aliquotes étiquetées de volumes équivalents puis conservées à -20 °C puis – 80°C après étiquetage dans l'attente des dosages. Deux prélèvements intra-pulmonaires ont été réalisés dans les 24h suivant la première administration parentérale (J1) et l'administration nébulisée (J3), à 3h et 7h après le début de l'administration pour les six premiers patients puis à 5h et 10h pour les six derniers patients selon la méthode du mini lavage broncho-avéolaire (mini-LBA) précédemment décrite (39). Le déroulement du protocole est illustré dans le Schéma I.

Schéma I. Temps d'administration de la gentamicine et déroulement des prélèvements plasmatiques et pulmonaires



## II.7. Analyse pharmacocinétique

### **II.7.1. DOSAGE DE LA GENTAMICINE DANS LE PLASMA, LE LBA ET L'URINE**

Les dosages plasmatiques et intra-pulmonaires de gentamicine ainsi que les dosages intra-pulmonaires en urée ont été réalisés dans le laboratoire INSERM U1070 « Pharmacologie des anti-infectieux » (Pôle Biologie Santé – Université de Poitiers) dirigé par le Professeur W. Couet, à l'aide d'une méthode bio-analytique LC-MS/MS, qui a été développée et validée pour déterminer les concentrations de gentamicine dans le plasma, le LBA et l'urine.

L'analyse chromatographique a été réalisée sur le système Alliance 1295 (Waters), couplée à un spectromètre de masse, QUATTRO Micro-API (Waters). La séparation chromatographique a été réalisée sur une colonne C<sub>18</sub> (Waters X-Bridge BEH300, 150 mm × 2,1 mm, taille des particules 5 µM) avec l'utilisation Phenomenex Gemini comme pré-colonne. La gentamicine a été séparée en utilisant une phase mobile constituée d'eau et d'acétonitrile, tous les deux avec de l'acide formique à 0,1 %. La sisomicine a été utilisée comme étalon interne. Les différents composés de gentamicine ont été quantifiés par ionisation en électrospray pour produire respectivement les transitions m/z 478,2 > 160,1 pour la gentamicine C1, m/z 450,2 > 160,1 pour la gentamicine C1A, m/z 464,2 > 160 pour la gentamicine C2+C2A et m/z 448,2 > 160,1 pour la sisomicine. La gentamicine a été calculée comme étant la somme des différentes transitions (C1+C1A+C2+C2A). Pour chaque matrice, la méthode était linéaire dans la gamme de concentration de 0,01 – 2 µg/ml, avec des coefficients de détermination ≥ 0,991. La précision inter- et intra-journalière, l'exactitude et la stabilité du médicament dans les différentes matrices ont été conformes aux limites établies par la FDA et les directives de l'Agence Européenne du Médicament (15 % dans la gamme de concentration et 20 % à la limite inférieure de quantification).

Une fois les concentrations mesurées obtenues, les concentrations réelles de gentamicine intra-pulmonaires étaient calculées en appliquant une correction à la valeur mesurée par le facteur de dilution (FD) de l'urée selon la formule suivante (40) :

$$C_{LBA} = C_{mesurée} \times FD = C_{mesurée} \times (C_{urée\ plasma} / C_{urée\ LBA})$$

C<sub>LBA</sub> : Concentration corrigée de la gentamicine dans le LBA

$C_{\text{mesurée}}$  : Concentration de gentamicine mesurée au laboratoire

$C_{\text{urée plasma}}$  : Concentration plasmatique en urée

$C_{\text{urée LBA}}$  : Concentration en urée mesurée dans le LBA

$C_{\text{urée plasma}} / C_{\text{urée LBA}}$  correspond au facteur de dilution (FD) de l'urée

## **II.7.2. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE**

Une analyse pharmacocinétique non compartimentale des concentrations plasmatiques de gentamicine a été réalisée avec Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin 6.3 (Certara L.P., St. Louis, Missouri, Etats-Unis). Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont pu être déterminés : la concentration plasmatique maximale et le temps pour l'atteindre après administration intraveineuse ( $C_{\text{max IV}}$  et  $T_{\text{max IV}}$ ) et après administration nébulisée ( $C_{\text{max NEB}}$  et  $T_{\text{max NEB}}$ ) ont directement été obtenus d'après les concentrations mesurées, les aires sous la courbe concentration-temps de  $T_0$  (pré-dose) à la dernière concentration quantifiable ( $AUC_{\text{last IV}}$  et  $AUC_{\text{last NEB}}$ ) ont été calculées par la méthode des trapèzes linéaire et les demi-vies d'élimination ( $T_{1/2 IV}$  et  $T_{1/2 NEB}$ ) ont été calculées par régression linéaire des concentrations log-transformées dans la phase terminale. En raison d'une concentration résiduelle à  $T_0$  importante ( $> 0,5 \text{ mg/l}$ ), la cinétique plasmatique après nébulisation du patient 5 n'a pas été incluse dans l'analyse pharmacocinétique.

## **II.8. Analyse statistique**

Les résultats sont exprimés moyenne  $\pm$  écart type ou en médiane [valeurs extrêmes].

## **III. RESULTATS**

### **III.1. Population**

D'octobre 2015 à novembre 2016, douze patients ont été inclus. Leurs caractéristiques démographiques à l'inclusion sont présentées dans le Tableau I. Le type de pneumopathie, le résultat de l'examen direct bactériologique, le(s) germe(s) identifié(s) à la culture et la CMI pour la gentamicine sont présentés dans le Tableau II.

Au décours de la nébulisation de gentamicine, nous n'avons relevé aucune complication, un bronchospasme est survenu lors de la réalisation d'un des mini-LBA pour le patient 7, résolutif spontanément, le prélèvement pulmonaire fut réalisé sans conséquence.

Finalement, le patient 12 a été exclu de l'analyse finale devant la présence de critère de non inclusion avec une clairance de la créatinine  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , les concentrations de gentamicine plasmatique et pulmonaire dosées sont jointes (ANNEXES).

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

Patients	Age (années)	Sexe <sup>a</sup>	Taille (cm)	Poids (kg)	Diagnostic à l'admission	Score SOFA <sup>b</sup>	Score SAPS II <sup>b</sup>	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> <sup>b</sup>	Clairance de la créatinine <sup>c</sup> (mL/min)
1	46	M	180	80	Polytraumatisme grave	4	32	322	126
2	56	M	175	100	Décompensation insuffisance respiratoire chronique	7	24	152	211
3	32	M	175	70	Polytraumatisme grave	9	45	178	141
4	19	M	190	93	Traumatisme crânien grave	11	42	172	166
5	32	M	168	74	Polytraumatisme grave	8	34	213	277
6	49	M	177	100	Coma	6	31	153	159
7	65	M	178	100	Traumatisme crânien grave	10	44	160	88
8	19	M	160	52,5	AVP haute cinétique avec traumatisme sévère	8	53	280	203
9	35	M	190	99,5	Traumatisme rachidien cervical neurologique sur chute	4	19	151	120
10	39	M	180	82	Traumatisme grave suite à un AVP	6	27	208	214
11	44	M	176	55	Détresse respiratoire aigüe en post-opératoire	10	47	164	88
12	43	M	184	92	Défaillance multiviscérale secondaire à une pancréatite	10	51	154	87
Total (moyenne 40 +/-14)				178 ± 8	83 ± 17	8 ± 2	37 ± 11	192 ± 55	156 ± 60

<sup>a</sup> H, Homme.

<sup>b</sup> A, Inclusion.

<sup>c</sup> Selon l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Tableau II. Caractéristiques des pneumopathies et des germes responsables

Patients	Type de pneumopathie	Examen direct	Germes	CMI pour la gentamicine (mg/L)
1	Lobaire inférieure gauche	Bacilles à Gram négatif	Enterobacter cloacae	≤ 1
		Diplocoques à Gram positif	Staphylococcus aureus	≤ 0,5
2	Bilatérale	Diplocoques à Gram positif	Streptococcus pneumoniae	16
3	Lobaire inférieure droite	Bacilles à Gram négatif	Haemophilus influenzae	ND
		Diplocoques à Gram positif	Staphylococcus aureus	≤ 0,5
4	Bilatérale	Bacilles à Gram négatif	Enterobacter aerogenes	≤ 1
5	Pulmonaire gauche	Diplocoques à Gram positif	Staphylococcus aureus	≤ 0,5
6	Lobaire inférieure gauche	Bacilles à Gram négatif	Haemophilus influenzae	ND
		Diplocoques à Gram positif	Streptococcus mitis	16
7	Lobaire inférieure droite	Diplocoques à Gram positif	Streptococcus anginosus	ND
		Bacilles à Gram négatif	Haemophilus haemolyticus	
8	Pulmonaire droite	Bacilles à Gram négatif	Acinetobacter baumannii	0,19
9	Lobaire inférieure droite	Bacilles à Gram négatif	Citrobacter Koseri	≤ 1
10	Bilatérale	Cocci à Gram positif	Staphylococcus aureus	≤ 0,5
11	Bilatérale	Bacilles à Gram négatif	Escherichia coli	≤ 1
12	Pulmonaire gauche	Bacilles à Gram négatif	Pseudomonas aeruginosa	2,0
		Diplocoques à Gram positif	Streptococcus constellatus	6,0

CMI, concentration minimale inhibitrice

ND, non disponible

C<sub>max</sub> ELF IV concentration maximale dans l'ELF après administration parentérale

C<sub>max</sub> ELF NEB concentration maximale dans l'ELF après nébulisation

### III.2. Pharmacocinétique plasmatique de la gentamicine

Les profils plasmatiques individuels observés après administration intraveineuse et après nébulisation sont présentés sur la Figure 1.

Après administration intraveineuse, la  $C_{\max IV}$  médiane, atteinte à la fin de la perfusion ( $T_{\max IV} = 0,5$  h), est de 33,2 mg/l [17,7 – 54,6 mg/l]. Par la suite, les concentrations plasmatiques de gentamicine diminuent (courbes rouges Figure 1) avec une  $T_{1/2}$  de 4,0 h [3,0 – 7,9 h] (Tableau III).

Après administration nébulisée, la  $C_{\max NEB}$  est atteinte de façon plus tardive avec un  $T_{\max NEB}$  médian à 2h [0,3-3,0 h] et avec une valeur médiane de 0,5 mg/l [0,0 – 5,0 mg/l], soit plus de 60 fois inférieure à la  $C_{\max IV}$ . Par la suite, les concentrations plasmatiques de gentamicine diminuent plus lentement (courbes bleues, Figure 1) avec une  $T_{1/2}$  de 7,2 h [3,9 – 15,3 h] (Tableau III).

L' $AUC_{\text{last}}$  médiane après administration intraveineuse est près de 20 fois supérieure à celle après nébulisation avec 99,4 h.mg/l [58,5 – 158,4 h.mg/l] vs 5,2 h.mg/l [2,5 – 24,8 h.mg/l].

Figure 1. Concentrations plasmatiques de gentamicine après administration intraveineuse (courbes rouges) et après nébulisation (courbes bleues)

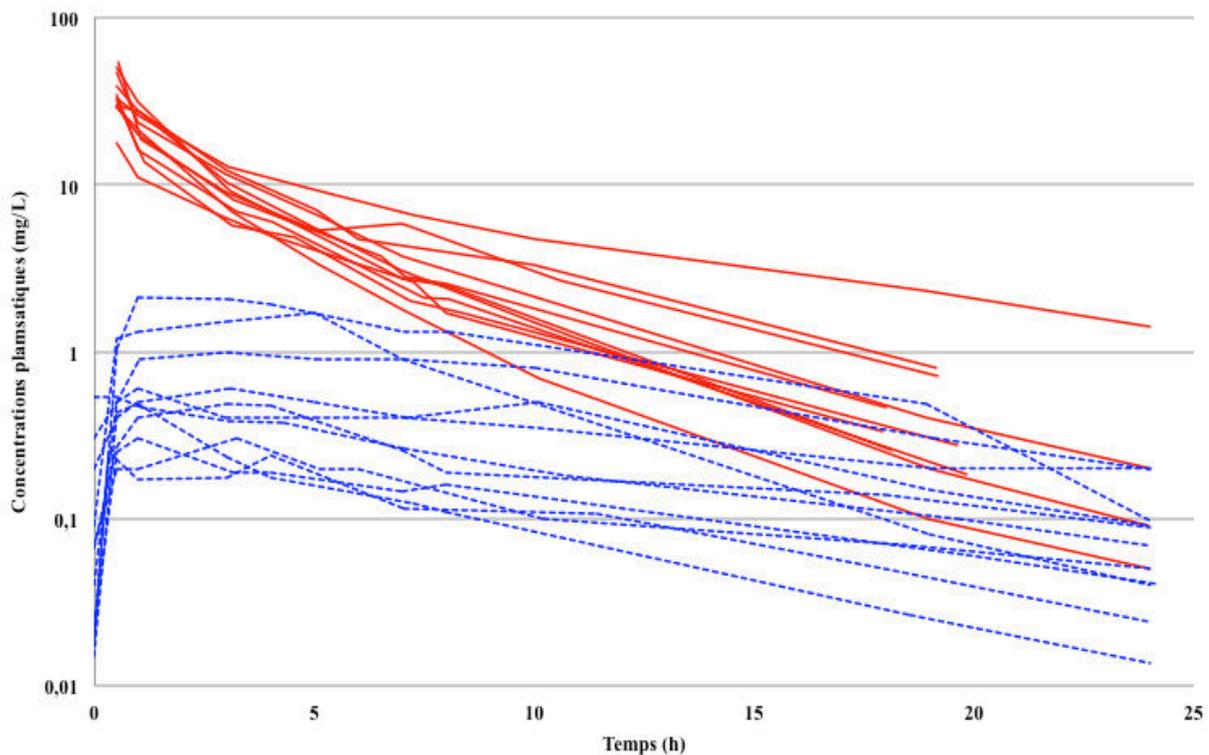


Tableau III. Caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques de la gentamicine après administration intraveineuse (IV) et nébulisée (NEB) d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine

Patients	T <sub>1/2</sub> (h)		C <sub>max</sub> (mg/L)		AUC <sub>last</sub> (h.mg/L)	
	IV	NEB	IV	NEB	IV	NEB
1	4,3	8,9	31,8	0,3	71,7	3,1
2	4,0	15,3	29,1	0,5	88,9	5,2
3	3,6	7,2	17,7	0,3	58,5	2,5
4	3,2	5,3	34,8	0,5	80,8	2,7
5	4,5	9,1	54,6	0,5	115,6	5,2
6	3,0	5,1	50,3	2,1	112,8	24,8
7	5,0	9,9	38,8	0,3	126,2	3,4
8	3,6	3,9	29,4	1,8	73,4	14,8
9	3,4	6,2	29,7	0,6	99,4	8,3
10	4,1	6,6	47,1	1,0	115,1	14,7
11	7,9	12,7	33,2	0,6	158,4	7,8
<b>Médiane</b>	<b>4,0</b>	<b>7,2</b>	<b>33,2</b>	<b>0,5</b>	<b>99,4</b>	<b>5,2</b>

### III.3. Pharmacocinétique pulmonaire de la gentamicine

Pour les six premiers patients, après administration intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine, la concentration médiane de gentamicine dans l'ELF est à 3 et 7h, respectivement de 2,6 mg/l [1,2 – 5,1 mg/l] et 1,8 mg/l [1,1 – 5,7 mg/l]. La concentration de gentamicine dans l'ELF n'a pu être déterminée à 3h pour les patients 3 et 4 et à 7h pour le patient 1 en raison d'une concentration d'urée dans le LBA inférieure à la limite de quantification. Après une même dose nébulisée, la concentration médiane de gentamicine dans l'ELF est à 3 et 7h, respectivement de 171 mg/l [4,3 – 25 290 mg/l] et 83 mg/l [1,6 – 9957 mg/l]. (Tableau IV).

Le rapport médian des concentrations dans l'ELF sur celles du plasma (ratio  $^{ELF}/_{Plasma}$ ) à 3 et 7h est de, respectivement, 0,3 [0,1 – 0,9] et 0,6 [0,4 – 2,1] après administration intraveineuse et 768 [18 – 12 275] et 662 [6,3 – 35 023] après administration nébulisée (Tableau IV).

Tableau IV. Concentrations plasmatiques (plasma) et intra-alvéolaires (ELF) de la gentamicine après administration intraveineuse et nébulisée d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine (en mg/l)

Patients	Administration intraveineuse						Administration nébulisée					
	Plasma		ELF		Ratio	$^{ELF}/_{Plasma}$	Plasma		ELF		Ratio	$^{ELF}/_{Plasma}$
	H3	H7	H3	H7			H3	H7	H3	H7		
1	5,7	2,0	5,1	ND	0,9	ND	0,2	0,1	450	19	2390	128
2	8,0	2,8	1,8	1,1	0,2	0,4	0,5	0,2	109	1,6	222	6,3
3	6,2	2,6	ND	1,1	ND	0,4	0,2	0,1	233	4011	1314	35023
4	6,9	2,1	ND	1,8	ND	0,8	0,2	0,1	4,3	146	18	1195
5	8,9	5,8	1,2	3,6	0,1	0,6	0,4	0,3	66	8,7	169	33
6	9,0	2,7	3,3	5,7	0,4	2,1	2,1	1,3	25290	9957	12275	7514
Mediane	7,5	2,7	2,6	1,8	0,3	0,6	0,3	0,2	171	83	768	662

ND, non disponible

Pour les cinq derniers patients, après administration intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine, la concentration médiane de gentamicine dans l'ELF est à 5 et 10 h, respectivement de 6,8 mg/l [0,3 – 12,0 mg/l] et 6,8 mg/l [0,3 – 28,0 mg/l]. La concentration de gentamicine dans l'ELF n'a pu être déterminée à 5h pour le patient 9 et à 10h pour les patients 7 et 9 en raison d'une concentration d'urée dans le LBA inférieure à la limite de quantification. Après une même dose nébulisée, la concentration médiane de gentamicine dans l'ELF est à 5 et 10h, respectivement de 2662 mg/l [66 – 9809 mg/l] et 1148 mg/l [737 – 4235 mg/l]. (Tableau V).

Le rapport médian des concentrations dans l'ELF sur celles du plasma (ratio  $^{ELF}/_{Plasma}$ ) à 5 et 10h est de, respectivement, 0,9 [0,1 – 1,7] et 1,9 [0,4 – 8,4] après administration intraveineuse et 1517 [210 – 19029] et 2208 [219 – 5288] après administration nébulisée (Tableau V).

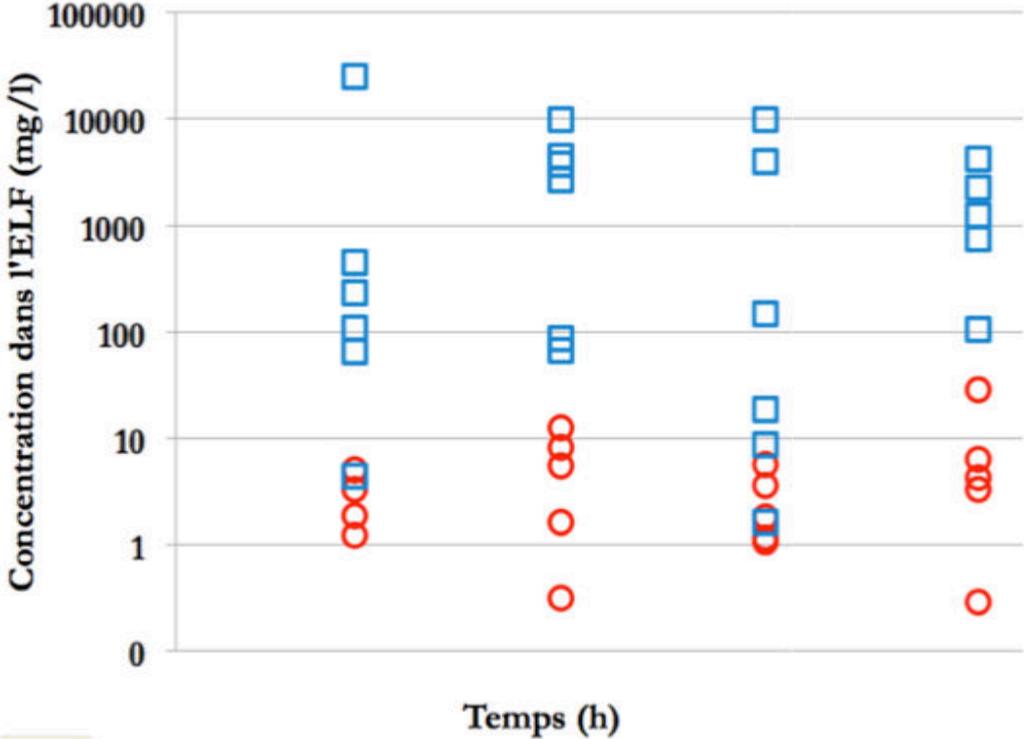
Tableau V. Concentrations plasmatiques (plasma) et intra-alvéolaires (ELF) de la gentamicine après administration intraveineuse et nébulisée d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine (en mg/l)

Patients	Administration intraveineuse						Administration nébulisée					
	Plasma		ELF		Ratio $^{ELF}/_{Plasma}$		Plasma		ELF		Ratio $^{ELF}/_{Plasma}$	
	H5	H10	H5	H10	H5	H10	H5	H10	H5	H10	H5	H10
7	6,9	3,3	12	28	1,7	8,4	0,2	0,2	66	ND	274	ND
8	3,3	0,8	0,3	0,3	0,1	0,4	1,8	0,5	2662	1039	1517	219
9	5,6	1,5	ND	ND	ND	ND	0,5	0,5	9809	1256	19029	2311
10	6,4	2,2	5,4	5,4	0,8	2,9	0,9	0,8	4487	4235	4968	5288
11	9,4	4,8	8,1	8,1	0,9	0,9	0,4	0,4	87	737	210	2104
Mediane	6,4	2,2	6,8	6,8	0,9	1,9	0,5	0,5	2662	1148	1517	2208

ND, non disponible

Après nébulisation, les concentrations de gentamicine dans l'ELF sont 50 à 400 fois supérieures à celles obtenues après l'administration intraveineuse avec les concentrations médianes suivantes : 171 vs 2,6 mg/l à H3, 2662 vs 6,8 mg/l à H5, 83 vs 1,8 mg/l à H7 et 1148 vs 6,8 mg/l à H10 (Figure 2).

Figure 2. Concentrations intra-pulmonaires (ELF) de la gentamicine après administration intraveineuse (ronds rouges) et après nébulisation (carrés bleus)



### III.4. Index PK-PD

Après administration nébulisée de gentamicine l'objectif  $C_{max}/CMI >10$  est atteint pour 90 % des germes contre seulement 20 % après administration intraveineuse (Tableau VI)

Tableau VI. Comparaison du ratio  $C_{max}/CMI$  dans le poumon (après administration intraveineuse et intra-alvéolaire (ELF) après nébulisation pour les germes identifiés en culture à seuil significatif

Patients	Type de pneumopathie	Examen direct	Germes	$C_{max}$ ELF IV	$C_{max}$ ELF NEB
				CMI	CMI
1	Lobaire inférieure gauche	Bacilles à Gram négatif	Enterobacter cloacae	5	450
			Diplocoques à Gram positif	Staphylococcus aureus	10
2	Bilatérale	Diplocoques à Gram positif	Streptococcus pneumoniae	0,1	7
3	Lobaire inférieure droite	Bacilles à Gram négatif	Haemophilus influenzae	ND	ND
			Diplocoques à Gram positif	Staphylococcus aureus	2,2
4	Bilatérale	Bacilles à Gram négatif	Enterobacter aerogenes	2	146
5	Pulmonaire gauche	Diplocoques à Gram positif	Staphylococcus aureus	8	70
6	Lobaire inférieure gauche	Bacilles à Gram négatif	Haemophilus influenzae	ND	ND
			Diplocoques à Gram positif	Streptococcus mitis	0,4
7	Lobaire inférieure droite	Diplocoques à Gram positif	Streptococcus anginosus	ND	ND
			Bacilles à Gram négatif	Haemophilus haemolyticus	
8	Pulmonaire droite	Bacilles à Gram négatif	Acinetobacter baumannii	1,6	14011
9	Lobaire inférieure droite	Bacilles à Gram négatif	Citrobacter Koseri	ND	1256
10	Bilatérale	Cocci à Gram positif	Staphylococcus aureus	13	8974
11	Bilatérale	Bacilles à Gram négatif	Escherichia coli	8,1	737
12	Pulmonaire gauche	Bacilles à Gram négatif	Pseudomonas aeruginosa	1,7	1117
			Diplocoques à Gram positif	Streptococcus constellatus	0,6

CMI, concentration minimale inhibitrice

ND, non disponible

$C_{max}$  ELF IV concentration maximale dans l'ELF après administration parentérale

$C_{max}$  ELF NEB concentration maximale dans l'ELF après nébulisation

## IV. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de déterminer les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et pulmonaires de la gentamicine après l'administration comparée d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine par voie intraveineuse et nébulisée dans un contexte de PAVM. Il s'agit de la première étude clinique portant sur la gentamicine nébulisée dans le traitement des PAVM concernant douze patients de réanimation chirurgicale, réalisée au CHU de Poitiers.

Nous avons montré que les concentrations de gentamicine dans l'ELF étaient 50 à 400 fois plus importantes après nébulisation en comparaison à l'administration intraveineuse. De plus, l'administration nébulisée permet également une moindre exposition à la toxicité systémique de la gentamicine avec des concentrations plasmatiques très inférieures aux concentrations obtenues après administration intraveineuse ( $AUC_{last\ NEB}$  à 5,2 h.mg/l vs  $AUC_{last\ IV}$  à 99,4 h.mg/l). Ainsi, pour plus de la moitié de l'effectif, la  $C_{max\ NEB}$  a toujours été inférieure ou égale à 0,5 mg/l, valeur usuellement retenue pour la concentration résiduelle plasmatique prédictive de la toxicité systémique de la gentamicine. La limitation du passage systémique est associée à une demi-vie d'élimination allongée après nébulisation ( $T_{1/2\ NEB}$  à 7,2 h vs  $T_{1/2\ IV}$  à 4,0 h) ce que notre équipe avait également retrouvé chez le rat (41), suggérant que le passage du poumon vers le plasma est une étape limitante et qu'on observe un phénomène de flip-flop après administration par nébulisation. Ces résultats confirment donc l'avantage théorique de la nébulisation de la gentamicine.

Nos résultats sont tout d'abord cohérent avec l'étude d'Ehrmann *et al.* qui avait retrouvé lors de la nébulisation d'amikacine jusqu'à 60 mg/kg vs 15 mg/kg IV chez six volontaires sains, des pics de concentration et des AUC deux fois inférieurs sous ventilation non invasive (42). Dans une étude, très récemment publiée, portant sur la nébulisation d'une forte dose d'amikacine (60 mg/kg) chez 20 patients sous ventilation mécanique, Petitcollin *et al.* ont également retrouvé un faible passage plasmatique de l'amikacine avec une biodisponibilité de la nébulisation de 2,65 %. Cette étude ne s'intéressait pas aux concentrations intra-pulmonaires mais elle a mis en évidence une forte variabilité inter-individuelle couramment retrouvée dans les études portant sur la nébulisation (43). Ainsi, dans notre étude, malgré une standardisation de la nébulisation (notamment des paramètres ventilatoires) nous avons constaté une forte variabilité des concentrations alvéolaires d'un patient à l'autre ou chez un même patient. Au-delà de l'administration et des caractéristiques de l'atteinte pulmonaire, la

méthode de prélèvements par mini-LBA et la localisation du prélèvement peuvent expliquer en partie cette variabilité inter et intra-individuelle.

Nous avons également montré que le ratio de concentrations  $^{ELF}/_{Plasma}$  après administration intraveineuse était majoritairement inférieur à 1 avec respectivement 0,3 [0,1 – 0,9] et 0,6 [0,4 – 2,1] à H3 et H7 et de 0,9 [0,1 – 1,7] et 1,9 [0,4 – 8,4] à H5 et H10 confirmant la faible diffusion de la gentamicine dans le poumon. Cette limitation du passage de la gentamicine du plasma vers le poumon dans un contexte de PAVM avait déjà été retrouvée par Panidis *et al.* chez 24 patients ventilés traités par gentamicine intraveineuse pour une PAVM avec, 2h après l'injection d'une dose faible de gentamicine ( $3,5 \pm 0,1$  mg/kg), un ratio  $^{ELF}/_{Plasma}$  de 0,32 (44). L'efficacité clinique des aminosides est fortement corrélée au ratio plasmatique  $C_{max}/CMI$  et il est recommandé d'atteindre un ratio de 8 à 10 afin d'optimiser l'activité bactéricide, d'éviter la repousse bactérienne et donc de limiter la survenue de phénomène de résistance (31,45). Pour autant, du fait de l'absence d'étude PK/PD dans le poumon, l'objectif à atteindre en intra-pulmonaire n'est pas connu, nous avons donc fait le choix de garder un objectif  $C_{max}/CMI \geq 10$  en intra-alvéolaire. Ainsi, l'administration nébulisée de gentamicine de dépasser cet objectif dans 90 % des germes contre seulement 20 % après administration intraveineuse, tout en assurant une concentration plasmatique inférieure à limite retenue pour la toxicité systémique.

Concernant les complications, un LBA a dû être écourté, sans conséquence sur le prélèvement pulmonaire et sur l'obtention de la concentration de gentamicine chez le patient 7, l'hyperréactivité bronchique fut résolutive spontanément, sans hypoxémie associée. Nous n'avons relevé aucune complication grave durant le protocole mais la réalisation des aérosols était standardisé, avec un circuit spécifique changé après chaque aérosol, comme recommandé dans les bonnes pratiques parues récemment (17). Aucun malade n'a dû être exclu du protocole, comme cela a pu être rapporté par certains auteurs suite à une hypoxémie sévère (20). Enfin les études PK/PD sur l'administration d'antibiotique étant peu nombreuses à ce jour, il n'existe pas de marqueurs biologiques à notre connaissance afin de rechercher une éventuelle toxicité sur le parenchyme pulmonaire de la gentamicine à forte dose.

Si plusieurs études prospectives ont démontré l'intérêt de la nébulisation d'aminosides dans la prévention des PAVM (46,47), à notre connaissance, aucune étude d'efficacité clinique prospective comparant la nébulisation d'aminoside à son administration parentérale dans le

traitement des PAVM n'a été réalisée. Ces résultats sont donc très encourageants et représentent un argumentaire supplémentaire à la réalisation d'étude randomisée d'efficacité. La limite principale de notre étude est qu'il n'a pas été possible à ce stade de réaliser de modélisation à deux ou trois compartiments pourtant plus adaptée à la gentamicine comme le suggèrent nos travaux chez le rat et l'étude de Petitcolin *et al.* s'intéressant à l'amikacine. Par ailleurs, compte-tenu du nombre limité de mini-LBA réalisable chez chaque patient, nous n'avons actuellement que les concentrations à H3 et H7 ou H5 et H10 dans l'ELF.

De façon plus large la poursuite d'investigation concernant l'évaluation pharmacocinétique / pharmacodynamique d'antibiotique, en particulier concernant les posologies nécessaires pour ce mode d'administration, est à poursuivre afin de préciser et d'assurer une efficacité maximale à ce mode d'administration (48). Pour autant, les résultats de l'étude GENTAERO constituent, actuellement, les seules données pharmacocinétiques disponible sur l'administration nébulisée de gentamicine dans le traitement d'une PAVM.

## V. CONCLUSION

Les PAVM, de part leur incidence et de l'importance de la morbi-mortalité engendrée sont un enjeu thérapeutique majeur parmi les pathologiques de réanimation. Le faible développement de nouveaux antibiotiques motive une meilleure utilisation de molécule ancienne comme la Gentamicine, ses propriétés hydrophiles associées à son efficacité sur les entérobactéries et le Staphylocoque Aureus justifie son indication dans le traitement des PAVM.

L'étude GENTAERO est la première étude clinique portant sur la nébulisation de la Gentamicine dans le traitement des PAVM, elle a permis de déterminer les propriétés pharmacocinétiques de la Gentamicine après administration d'un aérosol de 8 mg/kg chez douze patients de réanimation.

L'administration nébulisée d'une forte dose de gentamicine permet d'atteindre de fortes concentrations intra-pulmonaires, 50 à 400 fois supérieures à celle obtenues après administration intraveineuse, tout en assurant de très faibles concentrations plasmatiques dans un contexte de PAVM. La gentamicine semble être une bonne alternative à l'administration intraveineuse.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903.
2. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002;122(6):2115-21.
3. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
4. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimoz O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(2):200-8.
5. Solé-Lleonart C, Roberts JA, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, et al. Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;22(4):359-64.
6. Solé-Lleonart C, Rouby J-J, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, et al. Intratracheal Administration of Antimicrobial Agents in Mechanically Ventilated Adults: An International Survey on Delivery Practices and Safety. *Respir Care.* 2016;61(8):1008-14.
7. Luyt C-E, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Chastre J. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(2):154-8.
8. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2007;52(7):866-84.
9. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9.
10. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1147-55.
11. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7331-9.
12. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri M-ZF, Myriantefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1779-86.
13. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin M-H, Marquette C-H, Rouby J-J. Lung tissue

concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):171-5.

14. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1335-47.

15. Marchand S, Grégoire N, Brillault J, Lamarche I, Gobin P, Couet W. Biopharmaceutical Characterization of Nebulized Antimicrobial Agents in Rats: 3. Tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6646-7.

16. Rouby J-J, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1364-80.

17. Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Chastre J, Blot S, Luyt CE, et al. Key conceptual considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017.

18. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby J-J, Chastre J, Blot S, Poulakou G, et al. Use of Nebulized Antimicrobials for the Treatment of Respiratory Infections in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Position Paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017.

19. Zhang Z, Kleinstreuer C, Kim CS. Airflow and nanoparticle deposition in a 16-generation tracheobronchial airway model. *Ann Biomed Eng.* 2008;36(12):2095-110.

20. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):106-15.

21. Mercier E, Dequin P-F, Vecellio L. [Aerosols during mechanical ventilation]. *Rev Mal Respir.* 2008;25(6):731-41.

22. Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L, Razazi K, Dugernier J, Trenado-Alvarez J, et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):192-201.

23. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):45-60.

24. Ferrari F, Liu Z-H, Lu Q, Becquemin M-H, Louchahi K, Aymard G, et al. Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1718-23.

25. Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(2):211-5.

26. McCoy KS. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2310-1.

27. Carcas AJ, García-Satué JL, Zapater P, Frías-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(3):245-50.
28. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis.* 1984;149(3):443-8.
29. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med.* 1984;77(4):657-62.
30. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-9.
31. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect.* 2012;42(7):301-8.
32. Roger C, Nucci B, Louart B, Friggeri A, Knani H, Evrard A, et al. Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):208-12.
33. Twiss J, Byrnes C, Johnson R, Holland D. Nebulised gentamicin-suitable for childhood bronchiectasis. *Int J Pharm.* 2005;295(1-2):113-9.
34. Adair CG, Gorman SP, Byers LM, Jones DS, Feron B, Crowe M, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):426-31.
35. Moellering RC, Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against Enterococci. *J Infect Dis.* 1971;124 Suppl:S207-209.
36. Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74(5):519-28.
37. Jackson J, Chen C, Buising K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):516-25.
38. Maglio D, Nightingale CH, Nicolau DP. Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(4):341-8.
39. Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Guillaume C, Rimmelé T, Gordien J-B, et al. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1519-23.
40. Marchand S, Gobin P, Brillault J, Baptista S, Adier C, Olivier J-C, et al. Aerosol therapy with colistin methanesulfonate: a biopharmaceutical issue illustrated in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3702-7.
41. Marchand S, Boisson M, Gregoire N, Lamarche I, Laroche J, Mimos O, et al. Biopharmaceutical Characterization of Nebulized Antimicrobial Agents in Rats: 6. Amikacin and Gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; In press.

42. Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin P-F. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):755-62.
43. Petitcollin A, Dequin P-F, Darrouzain F, Vecellio L, Boulain T, Garot D, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3482-6.
44. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2005;128(2):545-52.
45. Deziel-Evans LM, Murphy JE, Job ML. Correlation of pharmacokinetic indices with therapeutic outcome in patients receiving aminoglycosides. *Clin Pharm.* 1986;5(4):319-24.
46. Rathgeber J, Zielmann S, Panzer C, Burchardi H. Prevention of pneumonia by endotracheal micronebulization of tobramycin. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS.* 1993;28(1):23-9.
47. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2008-13.
48. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy-Barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;85(2015):24-43.

## VII. ABREVIATIONS

**PAVM** : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

**BGN** : bactérie à Gram négatif

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**I/E** : inspiratoire/expiratoire

**PEP** : pression expiratoire positive

**FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigu

**P/F** : Pression artériel en oxygène/fraction inspirée en oxygène

**CGP** : cocci à Gram positif

**C<sub>max</sub>** : concentration plasmatique maximale

**ATP** : Adénosine triphosphate

**ARNr** : ARN ribosomique

**SAMR** : Staphylocoque aureus méticilline résistant

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**Indice PK/PD** : Indice pharmacocinétique/pharmacodynamique

**AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**SPILF** : Société de pathologie infectieuse de langue française

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament

**IMC** : Index de masse corporelle

**LBA** : lavage broncho-alvéolaire

**FD** : facteur de dilution

**CPP** : comité de protection des personnes

**LC-MS/MS** : Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

**IV** : intra-veineux

**NEB** : nébulisation

**ELF** : *epithelial lining fluid*

**SAPS II** : *new simplified acute physiology score*

**SOFA** : *sequential organ failure assessment*

**MDRD** : *modification of Diet in Renal Disease*

**AUC** : *area under curve*

**T<sub>max</sub>** : délai d'atteinte de la concentration plasmatique maximale

**T**<sub>½</sub> : demi-vie

**μm** : micromètre

## **VII. ANNEXES**

**ANNEXE 1 : Synthèse des dosages plasmatiques et intra-alvéolaires**

**ANNEXE 2 : Abstract soumis au congrès de la SFAR 2017**

**ANNEXE 3 : Accord du CPP Ouest III**

**ANNEXE 1 : Synthèse des dosages plasmatiques et intra-alvéolaires**

<b>Patient 1</b>		<b>IV</b>	<b>12h12</b>
<b>Time (h)</b>	<b>Plasma (ng/mL)</b>	<b>ELF (ng/mL)</b>	<b>Ratio ELF/Plasma</b>
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	31806,7		
1,15	13621,7		
3,08		5105,3	0,889351051
3,13	5740,5		
4,57	4843,4		
7,13		ND	ND
7,18	2023,3		
8,38	1686,5		
19,63	272,9		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	22,4		
0,5	249,2		
1	305,8		
3,17	188,0		
3,17		449590,4	2390,867377
4	190,8		
7	147,1		
7		18802,9	127,8400059
8	160,5		
19,82	60,3		
24,2	40,8		

<b>Patient 2</b>		<b>IV</b>	<b>18h10</b>
<b>Time (h)</b>	<b>Plasma (ng/mL)</b>	<b>ELF (ng/mL)</b>	<b>Ratio ELF/Plasma</b>
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	29047,04		
1	19791,58		
3		1846,24	0,22969978
3,17	8037,63		
6,5	3752,49		
7,08		1053,81	0,37309099
7,08	2824,54		
8	2576,62		
18	458,42		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	66,1		
0,5	270,6		
1	399,2		
3	490,6		
3		108844,7	221,858601
4	474,4		
7	254,8		
7		1599,9	6,27917532
8	187,9		
18	137,4		
24	88,6		

Patient 3		IV	13h30
		NEB	13h30
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	17690,1		
1	11093,4		
3		ND	ND
3	6248,9		
4	4950,9		
7,25	2607,4		
7,3		1143,6	0,438614
8	1696,1		
17,92	332,9		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	19,65		
0,33	249,2		
0,98	171,92		
3,03	177,36		
3,17		233103,50	1314,29339
4	239,24		
7,03	114,51		
7,08		4010605,04	35022,7381
11,42	107,61		
17,95	50,20		
24	24,14		

Patient 4		IV	16H50
		NEB	16h55
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	34833,80		
1	16164,04		
3,16		ND	ND
3,25	6914,48		
4,03	5974,50		
7,42		1794,44	0,84617528
7,47	2120,65		
8,08	2050,82		
19,83	182,23		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	15,14		
0,5	436,95		
1	486,55		
3	234,81		
3,17		4340,68	18,485983
4	175,23		
7,22		145524,97	1195,35227
7,25	121,74		
8	109,78		
18,53	26,19		
24	13,55		

Patient 5		IV	11h00
		NEB	11h04
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,53	54618,9		
1,05	18758,6		
3	8885,5		
3		1227,7	0,13816888
5,03	5356,8		
7	5825,8		
7,02		3629,6	0,62302589
10,57	2656,1		
19,18	714,2		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	537,3		
0,5	535,3		
1,07	469,1		
3,05	388,3		
3,23		65567,3	168,876316
4,32	376,2		
7,05	260,7		
7,07		8712,2	33,41455
10,77	181,4		
19,65	98,8		
24,02	68,8		

Patient 6		IV	16h27
		NEB	16h39
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,52	50297,0		
1	31037,1		
3,08	9083,8		
3,17		3316,2	0,36507138
4	6955,9		
6,97		5683,0	2,08448554
7	2726,3		
8	2501,3		
18,13	255,4		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	18,2		
0,5	1039,7		
1	2112,2		
3		25289811,9	12274,5649
3,05	2060,3		
4	1933,1		
7,02	1325,3		
7,1		9957417,0	7513,58544
8,05	1321,6		
18,92	489,5		
24	96,1		

Patient 7		IV	16h02
		NEB	15h58
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,52	38793,3		
1	27815,7		
3	12067,9		
5,05		12493	1,79618481
5,05	6955,3		
6	4713,2		
10,03		28211	8,43453822
10	3344,7		
19,15	800,2		
24	.		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	67,1		
0,5	334,1		
1	228,8		
3,25	258,7		
5,12		66474,3	274,120825
5,12	242,5		
6	246,9		
10,2		ND	ND
10,2	160,5		
18,35	74,4		
24,05	48,3		

Patient 8		IV	20h13
		NEB	20h12
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	29359,5		
1,03	20932,0		
3,13	6850,1		
5,13		313,40	0,09386887
5,13	3338,70		
7,01	1794,4		
10,08		284,4	0,35859286
10,08	793,10		
18,96	137,80		
24	52,80		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	94,5		
0,5	1197,5		
1	1268,3		
3,01	1556,1		
5,05		2662076,0	1517,2847
5,01	1754,5		
7	982,3		
9,93		103860,7	219,439468
9,95	473,3		
19	78,1		
24	39,6		

Patient 9		IV	17h00
		NEB	17h00
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	29737,6		
1,03	27149,9		
3,01	10302,0		
4,98		ND	ND
4,98	5574,2		
6,96	3066,3		
9,96		ND	ND
9,96	1531,8		
19,03	214,8		
23,98	93,7		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	229,0		
0,5	436,40		
1	478,50		
3,1	575,60		
5		9809480	19029,0594
5	515,50		
7,11	427,90		
10,08		1256020,70	2311,41093
10,08	543,40		
19	146,80		
24	92,10		

Patient 10		IV	20h30
		NEB	20h30
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,51	47093,40		
1	23513,50		
2,96	11731,90		
5,15		5432,1	0,8446611
5,15	6431,10		
7,01	3727,40		
10,03	2726,3	6389,9	2,94995614
10,05	2166,10		
18,9	408,10		
24	214,40		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	39,60		
0,5	527,20		
1,01	928,60		
3	1033,40		
5,06		4486668,20	4904,53454
5,06	914,80		
7,05	903,20		
10,03		4235549,8	5287,82747
10,01	801,00		
19,11	258,30		
24	189,30		

Patient 11		IV	16h30
		NEB	16h30
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	0		
0,5	33209,0		
1,05	25577,3		
3,05	12843,3		
4,95		8095,2	0,8609442
4,96	9402,7		
7,25	6552,3		
10,01		4230,3	0,88957816
10,01	4755,4		
18,88	2256,3		
24	1381,2		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	255,5		
0,5	532,0		
1	556,5		
2,98	449,1		
4,98		86932,6	210,083615
5	413,8		
7	398,2		
10,08		737495,1	2103,52282
10,1	350,6		
19,03	216,1		
24	164,5		

Patient 12		IV	18h
		NEB	18h
Time (h)	Plasma (ng/mL)	ELF (ng/mL)	Ratio ELF/Plasma
<b>Dose Gentamicine après administration IV</b>			
0	204,6		
0,5	44285,9		
1	28295,0		
3	19542,2		
5,1		1609,1	0,11111
5,1	14398,0		
7,11	13395,8		
10,08		3324,9	0,30485211
10,08	10906,6		
19	7275,1		
24	5821,4		
<b>Dose Gentamicine après administration nébulisée</b>			
0	2003,0		
0,5	4748,0		
1	6971,6		
3	7671,8		
4,98		3806147,6	365,764713
4,98	10406,0		
7,03	9035,3		
9,98		2233160,9	264,335705
9,96	8448,2		
19,03	5023,6		
24	4032,9		

## **ANNEXE 2 : Abstract soumis au congrès de la SFAR 2017**

Concentrations intra-pulmonaires et plasmatiques de la gentamicine administrée par voie intraveineuse (IV) ou nébulisée chez des patients présentant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)

### **INTRODUCTION :**

L'émergence des résistances bactériennes est une problématique majeure en réanimation notamment lors de la prise en charges des PAVM. Dans ce contexte, la gentamicine est couramment utilisée mais elle présente un index thérapeutique étroit en raison de sa toxicité systémique importante. Elle est administrée par voie IV usuellement mais peut l'être aussi par nébulisation (NEB). Pour cette technique aucune étude pharmacocinétique intra-pulmonaire n'a été réalisée. L'objectif de notre étude a été d'étudier les caractéristiques PK-PD intra-pulmonaires et plasmatiques d'une dose de 8 mg/kg/j de gentamicine administrée par voies IV et nébulisée.

### **METHODE :**

Après accord du CPP Ouest III et obtention d'un consentement éclairé, 12 patients de réanimation, intubés, ventilés, atteints d'une PAVM ont été inclus entre septembre 2015 et novembre 2016. Les concentrations de gentamicine ont été mesurées dans le plasma et en intra-pulmonaire (*epithelial lining fluid, ELF*) après administration de 8 mg/kg de gentamicine en IV à J1 et en NEB à J3. Les NEB de gentamicine ont été réalisées grâce à un nébulisateur à membrane vibrante pendant 30 minutes. Les prélèvements alvéolaires ont été réalisés, par mini-lavage broncho-alvéolaire à H3 et H7 (6 premiers patients) puis à H5 et H10 (6 derniers patients) après IV et NEB. Les échantillons ont été ensuite centrifugés puis immédiatement congelés avant dosage. Le rapport des concentrations maximales dans l'*ELF* sur la concentration minimale inhibitrice des germes isolés ( $C_{\max}/CMI$ ) a été calculé pour chacune des voies d'administration. Les concentrations alvéolaires ont été corrigées selon la méthode de l'urée.

### **RESULTATS :**

Après NEB, les concentrations de gentamicine dans l'*ELF* sont 50 à 600 fois supérieures à celles obtenues après l'administration intraveineuse avec les concentrations médianes

suivantes : 171 vs 2,6 mg/l à H3, 3234 vs 5,4 mg/l à H5, 83 vs 1,8 mg/l à H7 et 1256 vs 5,4 mg/l à H10 (Figure).

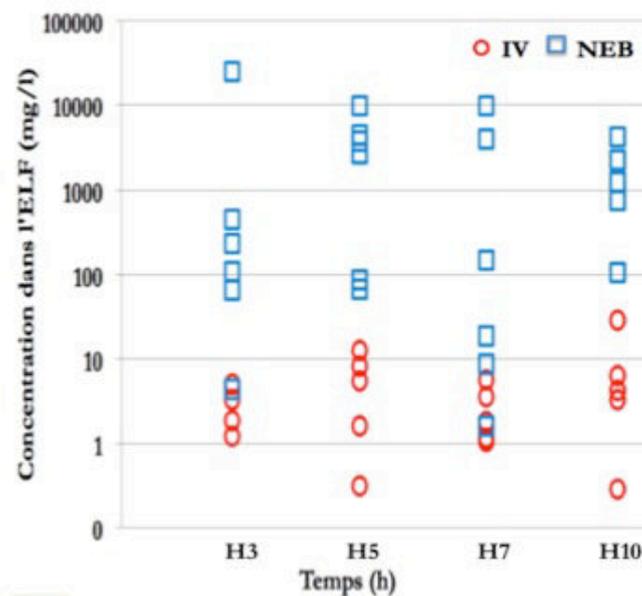
Concernant les caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques de la gentamicine après administration IV et NEB, l'aire sous la courbe des concentrations de gentamicine médiane dans le plasma ( $AUC_{last}$ ) est près de 20 fois inférieure après NEB (6,5 vs 106,1 h.mg/l). Après NEB, la médiane de la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) est deux fois supérieures (8,0 vs 4,0 h) (Tableau).

Afin d'optimiser l'activité bactéricide, il est recommandé d'atteindre un ratio plasmatique  $C_{max}/CMI$  supérieur à 8-10, l'objectif en intra-pulmonaire n'étant pas connu, nous avons fait le choix de garder un objectif  $C_{max}/CMI \geq 10$  en intra-pulmonaire, celui-ci est atteint pour 92 % des germes après NEB contre seulement 17 % après IV.

### CONCLUSION :

La NEB d'une forte dose de gentamicine permet d'atteindre l'objectif thérapeutique en intra-pulmonaire tout en assurant de très faibles concentrations plasmatiques dans un contexte de PAVM.

**MOTS CLEFS :** Gentamicine, nébulisation, pharmacocinétique, intra-alvéolaire



Patients	T <sub>1/2</sub> (h)		C <sub>max</sub> (mg/L)		AUC <sub>last</sub> (h.mg/L)	
	IV	NEB	IV	NEB	IV	NEB
1	4,3	8,9	31,8	0,3	71,7	3,1
2	4,0	15,3	29,1	0,5	88,9	5,2
3	3,6	7,2	17,7	0,3	58,5	2,5
4	3,2	5,3	34,8	0,5	80,8	2,7
5	4,5	9,1	54,6	0,5	115,6	5,2
6	3,0	5,1	50,3	2,1	112,8	24,8
7	5,0	9,9	38,8	0,3	126,2	3,4
8	3,6	3,9	29,4	1,8	73,4	14,8
9	3,4	6,2	29,7	0,6	99,4	8,3
10	4,1	6,6	47,1	1,0	115,1	14,7
11	7,9	12,7	33,2	0,6	158,4	7,8
12	15,9	13,0	44,3	10,4	293,8	166,3
<b>Médiane</b>	<b>4,0</b>	<b>8,0</b>	<b>34,0</b>	<b>0,6</b>	<b>106,1</b>	<b>6,5</b>

## ANNEXE 3 : Accord du CPP Ouest III

# Comité de Protection des Personnes

## OUEST III

Agréé par arrêté ministériel en date du 31 mai 2012,

Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'ARS Poitou Charentes en date du 25 juin 2012.

**C.H.U. La Milétrie**

**Pavillon la Blaye – Porte 9**

**2 rue de la milétrie - BP 577 - 86021 POITIERS CEDEX**

**Tel : 05.49.45.21.57**

**Fax : 05.49.46.12.62**

**E-mail : [cpp-ouest3@chu-poitiers.fr](mailto:cpp-ouest3@chu-poitiers.fr)**

DIRECTION RECHERCHE

08 OCT. 2014

C.H.U. de POITIERS

2014/869

Monsieur Aurélien DELAS

Directeur de la Recherche

CHU

2 rue de la Milétrie

86000 POITIERS

Poitiers, le 30 septembre 2014

**Objet : Avis Favorable**

**Référence Comité : Protocole n°14.05.26**

Monsieur le Directeur,

Le Comité a étudié lors de la réunion du 21 mai 2014, le projet de protocole suivant :

**Numéro de l'essai :** GENTAERO

**Titre de l'essai :** « Comparaison pharmacocinétique-pharmacodynamique d'une dose de 8 mg/kg de gentamicine administrée par voie intraveineuse ou nébulisée chez 12 patients présentant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ».

**Identité du promoteur :** CHU  
2 rue de la Milétrie - 86000 POITIERS

**Identité de l'investigateur :** Dr Matthieu BOISSON  
Département d'anesthésie Réanimation  
CHU de Poitiers

**N° Identification :** 2014-001665-27

## IX. SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## **X. RESUME**

Concentrations intra-pulmonaires et plasmatiques de la gentamicine administrée par voie intraveineuse (IV) ou nébulisée chez des patients présentant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)

### **INTRODUCTION :**

L'émergence des résistances bactériennes est une problématique majeure en réanimation notamment lors de la prise en charges des PAVM. Dans ce contexte, la gentamicine est couramment utilisée mais elle présente un index thérapeutique étroit en raison de sa toxicité systémique importante. Elle est administrée par voie IV usuellement mais peut l'être aussi par nébulisation (NEB). Pour cette technique aucune étude pharmacocinétique intra-pulmonaire n'a été réalisée. L'objectif de notre étude a été d'étudier les caractéristiques PK-PD intra-pulmonaires et plasmatiques d'une dose de 8 mg/kg/j de gentamicine administrée par voies IV et nébulisée.

### **METHODE :**

Après accord du CPP Ouest III et obtention d'un consentement éclairé, 12 patients de réanimation, intubés, ventilés, atteints d'une PAVM ont été inclus entre septembre 2015 et novembre 2016. Les concentrations de gentamicine ont été mesurées dans le plasma et en intra-pulmonaire (*epithelial lining fluid, ELF*) après administration de 8 mg/kg de gentamicine en IV à J1 et en NEB à J3. Les NEB de gentamicine ont été réalisées grâce à un nébulisateur à membrane vibrante pendant 30 minutes. Les prélèvements alvéolaires ont été réalisés, par mini-lavage broncho-alvéolaire à H3 et H7 (6 premiers patients) puis à H5 et H10 (6 derniers patients) après IV et NEB. Les échantillons ont été ensuite centrifugés puis immédiatement congelés avant dosage. Le rapport des concentrations maximales dans l'*ELF* sur la concentration minimale inhibitrice des germes isolés ( $C_{max}/CMI$ ) a été calculé pour chacune des voies d'administration. Les concentrations alvéolaires ont été corrigées selon la méthode de l'urée.

### **RESULTATS :**

D'octobre 2015 à novembre 2016, douze patients ont été inclus. Finalement, le patient 12 a été exclu de l'analyse finale devant la présence de critère de non inclusion avec une clairance de la créatinine  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Après NEB, les concentrations de gentamicine dans l'ELF sont 50 à 400 fois supérieures à celles obtenues après l'administration intraveineuse avec les concentrations médianes suivantes : 171 vs 2,6 mg/l à H3, 2662 vs 6,8 mg/l à H5, 83 vs 1,8 mg/l à H7 et 1148 vs 6,8 mg/l à H10.

Concernant les caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques de la gentamicine après administration IV et NEB, l'aire sous la courbe des concentrations de gentamicine médiane dans le plasma ( $AUC_{last}$ ) est près de 20 fois inférieure après NEB (5,2 vs 99,4 h.mg/L). Après NEB, la médiane de la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) est deux fois supérieures (7,2 vs 4,0 h).

Afin d'optimiser l'activité bactéricide, il est recommandé d'atteindre un ratio plasmatique  $C_{max}/CMI$  supérieur à 8-10, l'objectif en intra-pulmonaire n'étant pas connu, nous avons fait le choix de garder un objectif  $C_{max}/CMI \geq 10$  en intra-pulmonaire, celui-ci est atteint pour 90% des germes après NEB contre seulement 20% après IV.

#### **CONCLUSION :**

La NEB d'une forte dose de gentamicine permet d'atteindre l'objectif thérapeutique en intra-pulmonaire tout en assurant de très faibles concentrations plasmatiques dans un contexte de PAVM.

**MOTS CLEFS :** gentamicine, nébulisation, pharmacocinétique, intra-alvéolaire