

Actualités en antibiothérapie — Aminosides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique

Latest developments in antibiotherapy — Aminoglycosides, again and again: correct use and therapeutic monitoring

R. Gauzit

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Les aminosides, malgré leur « âge avancé », continuent d'être largement utilisés pour le traitement des endocardites et des infections sévères à bacilles Gram négatif, à *Staphylococcus spp.* ou à *Enterococcus spp.* Leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en font une famille d'antibiotiques homogènes qui est caractérisée par une bactéricidie rapide concentration-dépendante et un index thérapeutique étroit (toxicité potentielle rénale et auditive).

Ce texte est le reflet du travail d'un groupe d'experts multidisciplinaires, chargé par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) de rédiger une mise au point sur le bon usage des aminosides utilisés par voie intraveineuse (IV). Cette mise au point ne concerne que les molécules couramment utilisées : gentamicine, nétilmicine, tobramycine et amikacine (l'isépamicine n'est plus commercialisée en France). L'optimisation de leur utilisation répond à deux buts : permettre une efficacité maximale dans un contexte où les bactéries sont de moins en moins sensibles et réduire l'émergence de mutants résistants. Cette optimisation repose sur de nombreux facteurs qui dépendent de leurs propriétés pharmacocinétiques (PK) : « ce que l'hôte fait avec la molécule » (absorption, distribution, métabolisme et élimination), de leurs propriétés pharmacodynamiques (PD) : « ce que la molécule fait aux micro-organismes » et de la relation entre ces propriétés. Pour toutes ces raisons, le

choix de la posologie, le rythme d'administration, le monitoring des concentrations obtenues et la durée de traitement sont particulièrement importants, dans le but d'optimiser et de préserver leur efficacité.

Bien que les modalités optimales de leurs prescriptions soient connues depuis le milieu des années 1980, leurs utilisations ont souvent un caractère « inapproprié ». Les enquêtes les plus récentes sur leur utilisation [1–4] montrent :

- une posologie inadéquate dans 40 à 60 % des prescriptions (le plus souvent existence d'un sous-dosage) ;
- un fractionnement des posologies quotidiennes en plusieurs injections dans 40 à 50 % des cas ;
- des durées de traitement trop longues, près d'une fois sur deux ;
- des dosages plasmatiques souvent prescrits à mauvais escient.

Pharmacodynamie et spectre d'activité (Pd)

Les aminosides agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome S30. Ce sont des antibiotiques dotés d'une bactéricidie rapide à large spectre. Ils sont actifs in vitro sur :

- les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp.* ;
- les coques à Gram positif aérobies : essentiellement les staphylocoques, alors que les entérocoques et les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau ;
- les bacilles à Gram positif aérobies : *Listeria monocytogenes*, *Bacillus spp.*, corynébactéries.

Ils sont, en revanche, inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et sur *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

Leur activité est diminuée en anaérobiose, par un pH acide et par la présence de débris cellulaires (pus +++). En revanche, ils gardent une activité bactéricide sur les bactéries

R. Gauzit (✉)

Unité de réanimation Sainte-Marthe,
CHU Hôtel-Dieu, 1, place du parvis de Notre-Dame,
F-75181 Paris cedex 04, France
e-mail : remy.gauzit@htd.aphp.fr

Groupe des traitements anti-infectieux,
commission d'AMM,
agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,
143/147, boulevard Anatole-France,
F-93285 Saint-Denis cedex, France

quiescentes et leur activité n'est pas modifiée si la densité bactérienne est importante (absence d'effet inoculum).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques retenues par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST : <http://www.eucast.org>) ont été révisées en avril 2010 (Tableau 1). Pour les entérocoques et les streptocoques qui présentent une résistance naturelle de bas niveau (à tous les aminosides), il est précisé que cette résistance n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide avec une pénicilline ou un glycopeptide. Par contre, si la résistance est de haut niveau à la gentamicine (CMI > 128 mg/l), aucun des aminosides ne peut être utilisé.

La gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine ont une activité microbiologique proche. Les CMI de l'amikacine sont plus élevées (Tableau 1), mais elles sont compensées par des concentrations sériques plus élevées. Il existe cependant quelques différences au niveau des spectres d'activité :

- cocci à Gram positif : la gentamicine et la nétilmicine sont les molécules les plus régulièrement actives ;
- entérobactéries : l'amikacine est le seul aminoside actif sur *Providencia spp.*, alors que la tobramycine a une activité diminuée sur *Serratia marcescens*. Les souches productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) présentent une sensibilité globale à la gentamicine et à l'amikacine, variable selon l'espèce, de l'ordre de 50 à 60 % (données ONERBA 2009 – <http://www.onerba.org>) ;
- *P. aeruginosa* : la tobramycine est celle qui présente le pourcentage de résistance le plus bas. Mais, cette résistance est le plus souvent de haut niveau (résistance enzymatique) non accessible à une augmentation de la posologie. À l'inverse, bien que plus fréquente, la résistance à l'amikacine est souvent de bas niveau (résistance par efflux) et accessible à une augmentation de posologie ;
- *Acinetobacter baumannii* : la tobramycine et l'amikacine sont les aminosides les plus fréquemment actifs.

Les mécanismes de résistance sont nombreux et touchent de façon variable les différents aminosides. Les plus fréquents sont d'origine plasmidique (gènes codant des enzymes modifiant la structure des molécules) et sont responsables d'une résistance d'emblée de haut niveau [5]. D'autres mécanismes

existent : efflux, imperméabilité ou mutation des protéines ribosomales [5]. La fréquence élevée de ces résistances nécessite la réalisation d'un antibiogramme.

L'association des aminosides aux bêta-lactamines est synergique in vitro sur de nombreuses souches de bacilles à Gram négatif et de cocci à Gram positif. Elle montre également un intérêt dans les modèles animaux, en termes d'efficacité et de limitation d'émergence des résistances. En revanche, cet effet synergique n'est pas démontré en clinique [6–9], sauf dans des études non contrôlées sur les endocardites, en particulier à entérocoque (valve native) et à staphylocoque (prothèse valvulaire) [10]. Dans le cas des infections à bactéries tolérantes aux bêta-lactamines (streptocoques du groupe B, *Streptococcus viridans* ou *L. monocytogenes*), l'association d'un aminoside à une bêta-lactamine permet de restaurer la bactéricidie. Dans celui des infections à entérocoques et à streptocoques, les bêta-lactamines seules n'ont pas d'activité bactéricide. Mais, une synergie est obtenue en association avec la gentamicine (ou la nétilmicine) si la souche présente un bas niveau de résistance aux aminosides [5].

Pharmacocinétique

Les aminosides sont des molécules polarisées, très hydrosolubles, peu liposolubles, éliminées sans métabolite par les reins, sans sécrétion biliaire ni digestive. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont comparables et caractérisées par : un faible volume de distribution (Vd) de l'ordre de 0,3 à 0,4 l/kg (ils diffusent de façon médiocre dans de nombreux tissus comme le système nerveux central, les sécrétions bronchiques, l'humeur aqueuse), une fixation aux protéines de l'ordre de 20 % et une demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) d'environ deux heures chez les sujets à fonction rénale normale. Il existe une phase d'élimination tardive (> 20 heures) par accumulation dans le cortex rénal.

Toxicité

La toxicité des aminosides est essentiellement auditive, vestibulaire (souvent irréversible) et rénale (le plus souvent

Tableau 1 CMI critiques des aminosides (en mg/l) – EUCAST avril 2010

	Gentamicine/netilmicine/ tobramycine	Amikacine
Staphylocoques	S si CMI < 1 R si CMI > 1	S si CMI < 4 R si CMI > 8
Entérobactéries	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
S : sensible ; R : résistant		

réversible). Les risques de toxicité existent chez les sujets sains et sont majorés chez l'insuffisant rénal. Ils sont indépendants de la concentration plasmatique obtenue au pic (Cmax) pour la toxicité rénale, et aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec la Cmax pour les toxicités auditive et vestibulaire. Par contre, les risques de voir survenir une toxicité rénale, auditive et/ou vestibulaire augmentent avec la durée de traitement, pour devenir importants pour tous les traitements de plus de cinq à sept jours, et ce, quelles que soient les modalités d'administration [11–14]. La toxicité rénale des aminosides est liée à leur stockage dans les cellules tubulaires [5,14]. Après une injection IV, ils se fixent dans un premier temps sur la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal, au niveau de récepteurs à haute capacité de fixation. Dans un second temps, ils sont transférés (phénomène saturable) en intracellulaire où ils sont séquestrés dans les lysosomes (les concentrations peuvent devenir considérables). Entre le début du traitement et le sixième jour, il apparaît progressivement une altération des fonctions des lysosomes qui aboutit à une lyse avec largage d'enzymes dans le cytoplasme [15]. À partir du septième jour, les lésions sont constituées : souffrance des cellules tubulaires, puis dégénérescence et nécrose des cellules tubulaires. Ces phénomènes retentissent sur la filtration glomérulaire. Secondairement, il existe une régénération cellulaire et une prolifération tubulaire, ce qui explique que dans la majorité des cas l'insuffisance rénale est réversible.

De très nombreux autres facteurs de risque, fréquents en pratique clinique, sont retrouvés dans la littérature. On peut citer, comme principaux facteurs de risque de néphrotoxicité (et d'ototoxicité pour certains) :

- un âge supérieur à 75 ans (dépendant probablement de l'état de la fonction rénale) ;
- une néphropathie préexistante ou concomitante (notamment due à un diabète ou à une atteinte glomérulaire immune liée à une infection à staphylocoque) ;
- les situations cliniques favorisant une hypoperfusion rénale telle qu'une déshydratation, une hypoalbuminémie, une hypovolémie, les états de choc ou une insuffisance ventriculaire gauche. Dans ce contexte, une attention particulière doit être portée à la prescription des aminosides en cas d'association avec un traitement diurétique (notamment les diurétiques de l'anse) ;
- une association avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anti-inflammatoires non stéroïdiens, vancomycine, amphotéricine B, colimycine, ciclosporine, produits de contraste iodés...) ou des médicaments potentiellement ototoxiques (tels que vancomycine, furosémide ou certains médicaments anticancéreux comme le cisplatine...) ;
- une cirrhose (une cirrhose sévère de grades B et C de Child-Pugh doit être considérée comme une contre-indication à l'utilisation des aminosides).

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse intermittente ou en dialyse péritonéale chronique, la toxicité est essentiellement auditive, le rein n'étant plus fonctionnel.

Indications

Les indications des aminosides dans les libellés d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et celles qui sont retrouvées dans la littérature sont nombreuses et variées.

Leurs utilisations en monothérapie sont rares et peuvent se résumer à la prise en charge de certaines infections urinaires (pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant, notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou de résistance aux céphalosporines de troisième génération et pyélonéphrites aiguës gravidiques...) [16,17].

Ils sont dans la quasi-totalité de leurs indications (Tableau 2) prescrits en associations dans le but de :

- rechercher une synergie bactéricide (essentiellement démontrée *in vitro*) ;
- prévenir l'émergence de résistances ;
- élargir le spectre d'activité du traitement.

Cependant, comme cela a été dit plus haut, le bénéfice réel des associations est difficile à mettre en évidence en clinique, en raison de l'existence de nombreux facteurs confondants : variabilité du terrain, niveau des défenses immunitaires, gravité du tableau clinique, germes en cause, modalités de prescription du traitement (en particulier des aminosides) [6–9]. En association avec une bêta-lactamine (dont l'activité est très pénalisée par un inoculum élevé), les aminosides permettent une diminution rapide de l'inoculum bactérien, rendant rapidement possible le passage à une monothérapie par la seule bêta-lactamine. Les discordances existantes entre les résultats *in vitro* et certains résultats cliniques sont en partie liées à des différences pharmacocinétiques entre les deux familles d'antibiotiques, notamment en termes de diffusion, qui peuvent aboutir à une monothérapie au niveau de certains sites infectieux. Une des raisons expliquant que l'ensemble des données cliniques publiées ne montre pas de bénéfice des associations sur l'émergence des résistances [18] pourrait être liée à ces différences pharmacocinétiques (en particulier de diffusion dans les flores digestives).

Deux situations différentes existent en pratique clinique : l'antibiothérapie initiale probabiliste « potentiellement inadéquate » et l'antibiothérapie secondaire après documentation microbiologique. Mais, dans la grande majorité des cas, les aminosides ne sont indiqués qu'en début de

Tableau 2 Indications des aminosides

<p>Chocs septiques non documentés</p> <p>Traitements probabilistes des infections à risque</p> <p> Infections nosocomiales tardives</p> <p> Infections sur corps étranger</p> <p> Endocardites avant identification bactérienne</p> <p>Sujets à risque</p> <p> Comorbidités importantes</p> <p> Neutropénies fébriles uniquement si sepsis sévère</p> <p> Nouveau-nés</p> <p> Mucoviscidose</p> <p>Infections documentées ou suspectées à</p> <p> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p> <i>Acinetobacter spp.</i></p> <p> Entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (<i>Serratia spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Citrobacter spp.</i>)</p> <p> Entérocoques, <i>Streptococcus viridans</i> et streptocoque du groupe B</p> <p> Endocardites à cocci à Gram positif et à <i>Bartonella spp.</i></p> <p>Listériose et méningites à <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p>Ils sont également utilisés en prophylaxie chirurgicale (en cas d'allergie) et dans des indications plus rares : tularémie, peste et nocardiose.</p>

traitement, quand l'inoculum est potentiellement élevé et où il existe des incertitudes sur l'efficacité du traitement (germe (s) et a fortiori CMI inconnues). Dans toutes les situations où les aminosides sont utilisés, le choix de la molécule doit prendre en compte l'espèce en cause ou suspectée et les propriétés microbiologiques propres à chaque molécule (cf. « Pharmacodynamie »).

Objectifs Pk/Pd d'un traitement par aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques « concentration-dépendants ». Leur effet bactéricide est corrélé à l'augmen-

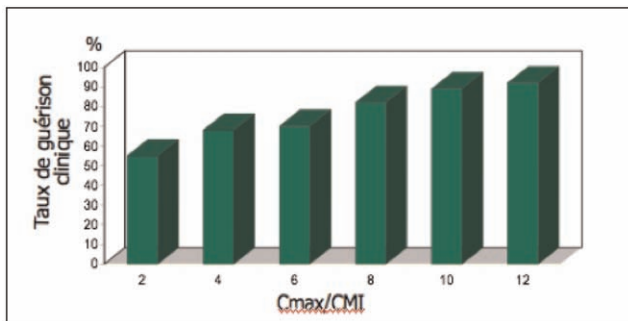


Fig. 1 Relation entre Cmax/CMI et efficacité clinique — d'après Moore et al. [19]

tation des concentrations in vitro. Cette bactéricidie s'accompagne d'un effet postantibiotique (EPA) prolongé et d'une résistance adaptative à la première dose. Ils découlent de ces propriétés les grands principes de leur utilisation : posologie, mode et rythme d'administration.

Le caractère « concentration-dépendant » de la bactéricidie a été validé en clinique par les travaux de Moore et al. [19] qui montrent que l'effet clinique dépend du ratio de la concentration maximale obtenue au pic sur la CMI (Cmax/CMI), ou quotient inhibiteur. L'efficacité est maximale si Cmax/CMI est supérieur ou égal à 8 à 10 (Fig. 1). Ce travail, qui portait sur 236 patients ayant une infection à bactéries à Gram négatif (BGN) traitée en association avec une bêta-lactamine, a été confirmé par d'autres travaux [20–22]. Il a également été montré, dans l'un de ces travaux, que plus le ratio Cmax/CMI de la première injection était élevé, plus la probabilité de guérison au septième jour augmentait [21].

Les aminosides présentent un EPA (absence de recroissance bactérienne, alors que les concentrations d'antibiotiques dans le milieu sont inférieures à la CMI) prolongé, de l'ordre de deux à quatre heures in vitro, mais quatre à dix fois plus longues in vivo [23,24]. Cet EPA permet d'espacer l'intervalle entre deux injections.

Ils présentent également un phénomène de résistance adaptative qui se caractérise par une augmentation marquée des CMI, une diminution de la vitesse de bactéricidie et une réduction de la durée de l'EPA, dès le premier contact entre une bactérie et un aminoside. Ce phénomène est réversible en 24 heures et nettement moins marqué, si on augmente l'intervalle entre les injections. Il a été observé principalement chez *P. aeruginosa* et *Escherichia coli*, mais il a également été retrouvé plus récemment chez les staphylocoques [25–27].

Modalités de prescriptions

Dose unique journalière (DUJ)

Les caractéristiques de la bactéricidie et les paramètres Pk/Pd des aminosides sont en faveur d'une utilisation en DUJ (prescription de la totalité de la posologie journalière en une seule injection). Les études pharmacocliniques, de types Pk/Pd, ont toutes montré que l'obtention d'une efficacité maximale reposait sur l'utilisation d'une DUJ, même si elles ont été réalisées dans un contexte d'associations, en général avec des bêta-lactamines [19–22]. Les avantages de la DUJ sont de :

- permettre une optimisation des paramètres Pk/Pd (Cmax/CMI > 8 à 10), avec une bactéricidie rapide et intense qui permet, comme cela a été dit plus haut, de réduire rapidement l'inoculum bactérien. Seule l'utilisation de la DUJ permet d'atteindre cet objectif sur les bactéries

avec des CMI élevées, en particulier s'il s'agit d'une BGN (Tableau 1) ;

- réduire l'impact de la variabilité, inter- et intra-individuelle de la pharmacocinétique (Vd et demi-vie d'élimination) ;
- favoriser certains passages tissulaires, en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés (parenchyme pulmonaire +++);
- diminuer les risques d'émergence de mutants résistants.

Aucune étude clinique comparative n'a pu montrer la supériorité de la DUJ en raison d'une puissance insuffisante, le plus souvent par manque d'effectif. Entre 1994 et 1997, neuf méta-analyses ont été publiées dans le but d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la DUJ. Toutes montrent des résultats microbiologiques et cliniques très en faveur de la DUJ, et aucune ne soutient le concept du fractionnement journalier de la posologie [28–36], même chez les patients immunodéprimés [36]. Il faut cependant préciser qu'elles présentent toutes de nombreux problèmes méthodologiques, en particulier dans le choix des critères de sélection et d'inclusion des patients. Il en résulte un mélange de patients sévères et d'infections urinaires (souvent en grand nombre), des associations d'antibiotique variables qui changent d'un bras à l'autre... si bien que sur plus de 40 références bibliographiques, seules quatre sont communes à toutes les méta-analyses... Deux méta-analyses plus récentes réalisées sur des patients de pédiatrie [37] et dans la mucoviscidose [38] montrent des résultats identiques.

Toutes ces méta-analyses (sauf deux) montrent également une tendance à la diminution de la néphrotoxicité avec la DUJ. L'explication est liée aux concentrations circulantes très élevées obtenues en DUJ, qui sont responsables d'une saturation de la mégaline (le transporteur des aminosides vers les reins et les oreilles). Cela se traduit par une « épargne toxique » qui correspond à une augmentation du délai d'apparition des effets toxiques. Les aminosides continuent à s'accumuler dose après dose dans les reins, mais le seuil toxique n'est atteint que trois à quatre jours plus tard [39]. En ne dépassant pas cinq jours de traitement en DUJ, la gentamicine, considérée comme la plus néphrotoxique, est aussi bien tolérée que la nétilmicine [12]. L'association à un glycopeptide rend la DUJ encore plus indispensable, pour minimiser les risques de néphrotoxicité [14,40]. Chaque aminoside possède une toxicité rénale potentielle. Celle de la tobramycine et de la gentamicine semble supérieure à celle de la nétilmicine et très supérieure à celle de l'amikacine, même si les modalités d'utilisation sont optimales [41].

Aucune des méta-analyses ne peut conclure quant à l'influence de la DUJ sur la toxicité cochléaire, ni ne donne d'information sur la mortalité et sur la toxicité vestibulaire.

À partir de l'ensemble des éléments du rationnel Pk/Pd et de la notion « d'épargne toxique », la totalité de la littérature recommande une utilisation des aminosides en DUJ, y

compris chez les patients immunodéprimés. Les endocardites sont la seule exception échappant à la règle. Traditionnellement (sur la base de données expérimentales anciennes) et en l'absence de données récentes, la posologie journalière de la gentamicine (ou de la nétilmicine) est répartie en deux à trois injections par jour, sauf pour les endocardites à streptocoques où l'utilisation de la DUJ est recommandée et les endocardites à entérocoques où elle peut être envisagée. Aucune étude n'a évalué l'utilisation des aminosides en DUJ dans les endocardites à staphylocoque [10].

Posologies

Les aminosides doivent être administrés par voie IV en perfusion de 30 minutes.

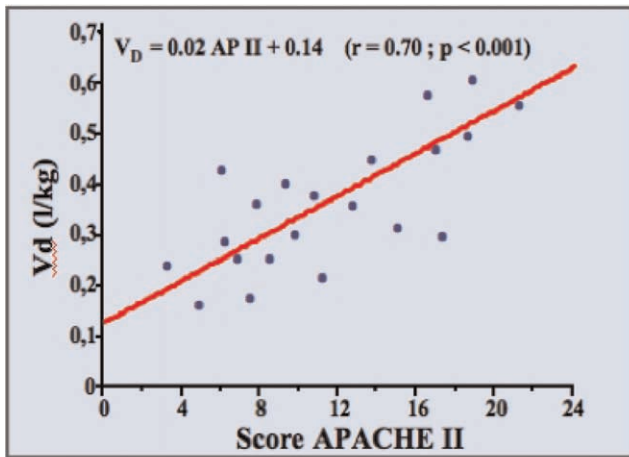
Les posologies sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté (Tableau 3). Un sepsis sévère ou un choc septique, la ventilation mécanique, une dysfonction rénale, la présence d'œdème et/ou d'une hypoalbuminémie, une altération de la circulation capillaire, l'existence d'interactions médicamenteuses ou d'inductions enzymatiques... sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques dont la conséquence la plus fréquente est un risque de sous-dosage par augmentation du Vd (Fig. 2) et/ou diminution de la diffusion tissulaire [42]. Ces modifications sont fréquentes chez les patients les plus sévères, en réanimation, en hématologie, chez les polytraumatisés ou les brûlés [43–46]... De plus, dans ces situations, il existe également un risque important d'infection avec des souches de sensibilité diminuée, il faut donc également prendre en compte les concentrations critiques définies par l'EUCAST (Tableau 1), surtout en début de traitement où les germes responsables et a fortiori leurs CMI sont inconnues. Dans ces conditions, pour avoir le maximum de chances d'éviter un sous-dosage et d'atteindre un ratio Cmax/CMI supérieur à 8 à 10, il est nécessaire d'utiliser les posologies les plus élevées [47].

Durée de traitement

En dehors d'un abstract publié en 1997 [48] qui montre que sur des pneumonies de réanimation, traitées par une

Tableau 3 Posologies des aminosides

	Patients non sévères et CMI basses	Patients sévères ou CMI élevées
Gentamicine (mg/kg par jour)	3 à 5	7 à 8
Nétilmicine (mg/kg par jour)		
Tobramycine (mg/kg par jour)		
Amikacine (mg/kg par jour)	15 à 20	25 à 30



APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

Fig. 2 Relation volume de distribution (Vd)/sévérité chez les patients septiques — d’après Marik [42].

association, cinq jours d’aminoside font aussi bien que dix jours, aucune donnée n’a été publiée sur la durée optimale d’un traitement par aminosides. À partir des propriétés pharmacodynamiques, des objectifs Pk/Pd et des données de toxicité, un rationnel sur la durée de traitement optimale par les aminosides a pu être développé. Dans la grande majorité des situations, les aminosides sont prescrits dans le cadre d’une association et peuvent être arrêtés dès l’obtention des résultats de l’antibiogramme, après 48 à 72 heures de traitement [49]. En l’absence de documentation microbiologique et selon l’évolution clinique, ils peuvent être poursuivis au maximum cinq jours, y compris chez les patients neutropéniques, en sepsis sévère ou en choc septique. Une durée maximale de cinq jours est considérée comme un bon compromis entre les avantages en termes de bactéricidie et les risques de survenue d’une toxicité.

Deux exceptions à cette règle existent : les endocardites pour lesquelles les durées de traitements recommandées varient en fonction de la bactérie en cause, de l’existence de complications et de la survenue de l’endocardite sur du matériel intracardiaque [10] et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P. aeruginosa* (tobramycine ou amikacine) [50]. Dans tous les autres cas d’infections ostéoarticulaires, la prescription d’aminosides ne doit pas dépasser cinq à sept jours [51,52].

Surveillance du traitement : quand faut-il monitorer les concentrations sériques ?

La concentration au pic plasmatique (Cmax) témoigne du potentiel d’efficacité. Il doit impérativement être mesuré 30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes

(l’ensemble des données sur lesquelles sont bâties les recommandations de suivi thérapeutique a été établi dans ces conditions). Un prélèvement effectué avec 15 minutes de retard, sans que l’information ait été fournie au laboratoire, peut faire varier le résultat de 30 à 40 % et être à l’origine d’un surdosage. La concentration plasmatique résiduelle est prédictive du potentiel toxique.

La surveillance des concentrations plasmatique ne doit pas être systématique, mais réservée à certaines situations :

- en cas de traitement inférieur ou égal à trois jours, aucun dosage n’est nécessaire chez les patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n’est attendue, même en présence d’une insuffisance rénale tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min ;
- un dosage du pic plasmatique est fortement conseillé après la première injection chez tous les patients sévères, surtout si des modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du Vd et/ou diminution de la diffusion tissulaire) sont probables : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réanimation en ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose... En DUJ, la valeur de Cmax à atteindre doit permettre d’obtenir un ratio Cmax/CMI supérieur à 8 à 10. Si le traitement est probabiliste (germe et CMI inconnu), la Cmax cible doit être calculée à partir des CMI critiques de l’EUCAST (Tableau 2) : Cmax cible = CMI critique × 8 ou 10 (Tableau 4). Quand la CMI du germe est connue ou s’il s’agit d’un staphylocoque, la Cmax cible doit être revue à la baisse. Si l’objectif de concentration n’est pas atteint (Tableau 4), il faut augmenter la posologie de l’injection suivante. Si le traitement est prolongé au-delà de cinq jours, un nouveau contrôle, 48 heures plus tard, est fortement conseillé ;
- un dosage de la résiduelle (24 heures après l’injection) est nécessaire uniquement si la durée de traitement est supérieure à cinq jours (dosage à effectuer au troisième jour de traitement) ou si une insuffisance rénale existe. Ce dosage doit être répété deux fois par semaine et s’accompagner d’une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels supérieurs à ceux recommandés (Tableau 4) nécessitent de ne pas réinjecter avant que la concentration

Tableau 4 Objectifs de concentration en antibiothérapie probabiliste

	Pic (Cmax) [mg/l]	Résiduelle (Cmin) [mg/l]
Gentamicine	30 à 40	< 0,5
Nétilmicine		
Tobramycine		
Amikacine	60 à 80	< 2,5

résiduelle, mesurée par un nouveau dosage, ne soit inférieure au seuil de toxicité.

Particularités du traitement selon le terrain

Les objectifs Pk/Pd restent les mêmes quelle que soit la situation.

Insuffisance rénale

En présence d'une insuffisance rénale préexistante, qu'elle soit aiguë ou chronique, les aminosides ne seront utilisés que s'ils sont absolument nécessaires. Toutes les alternatives non néphrotoxiques possibles devront être recherchées.

Si un aminoside est néanmoins prescrit, il est indispensable de :

- privilégier le schéma en DUJ ;
- pratiquer des dosages plasmatiques (pic et résiduelle) pour ajuster les posologies et les intervalles entre chaque injection ;
- privilégier les durées courtes de traitement (en règle générale : une ou deux injections) ;
- tenir compte des autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides ;
- surveiller régulièrement les fonctions rénale et auditive.

La posologie de la première injection doit être identique à celle d'un sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale [53,54]. La nécessité de doser le pic plasmatique répond aux règles générales (cf. « Surveillance du traitement »). Chez l'insuffisant rénal sans épuration extrarénale, aucune réinjection ne sera faite tant que le taux résiduel reste supérieur au seuil de toxicité (Tableau 4), mais toute nouvelle injection sera faite avec la même posologie (sauf si le dosage du pic plasmatique montre la nécessité d'une adaptation). En hémodialyse intermittente ou en dialyse péritonéale, le taux résiduel est mesuré juste avant le début de la séance de dialyse. Traditionnellement, les injections sont faites après la fin de la séance. Cependant, en raison des propriétés pharmacologiques des aminosides (bactéricidie « concentration-dépendante », EPA prolongé, objectifs Pk/Pd) et malgré l'absence de données publiées, il semble logique de faire la première injection et les réinjections (en fonction des taux résiduels), si possible deux à quatre heures avant une séance de dialyse. Ce schéma de traitement permet, pour un même pic de concentration, de diminuer l'exposition (en relation avec l'aire sous la courbe) et le risque d'accumulation, donc de ne pas grever les possibilités de récupération de la fonction rénale et de limiter la toxicité auditive. En épuration extrarénale continue : les techniques utilisées, les générateurs, les paramètres d'épuration peuvent être très variables.

Dans ces conditions, la seule façon d'ajuster l'entretien du traitement est de réaliser des dosages répétés de la résiduelle et de ne réinjecter l'aminoside que lorsque le taux est inférieur au seuil de toxicité.

Sujets âgés de plus de 75 ans

Les modalités de traitement doivent être adaptées à la fonction rénale. Son évaluation est un prérequis à l'utilisation des aminosides. La clairance de la créatinine est sous-estimée par la formule de Cockcroft et Gault et surestimée par la MDRD simplifiée (*modification diet in renal disease*) [55]. Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est justifiée, la fonction rénale étant très variable d'un individu à l'autre.

Obésité

Les aminosides étant hydrosolubles, ils se distribuent mal dans les graisses, et le Vd rapporté au poids est diminué. Pour éviter un surdosage, la posologie en milligramme par kilogramme doit être calculée en se référant à la masse maigre [56] :

Poids corrigé = poids idéal théorique + 0,43 × surcharge pondérale

(surcharge pondérale = poids total – poids idéal théorique).

Mais des données récentes pourraient remettre en question ce mode de calcul de la posologie, en particulier s'il existe une obésité morbide [47,57].

Mucoviscidose

Les paramètres pharmacocinétiques sont très variables d'un patient à l'autre, mais fréquemment le Vd est augmenté (jusqu'à un facteur 2) et la demi-vie peut être réduite à moins de 90 minutes. Les objectifs Pk/Pd ne sont souvent atteints qu'avec des posologies en moyenne deux fois supérieures à celles usuellement recommandées. Un suivi thérapeutique avec dosage du pic et de la résiduelle est obligatoire, et une concentration plasmatique non mesurable à la 12^e heure doit conduire à envisager une injection équivalente à la dose journalière, toutes les 12 heures [38,58].

Au total

Les aminosides sont caractérisés par une bactéricidie très rapide avec un EPA prolongé, sans effet inoculum. Ils possèdent des modalités d'administration standardisées (Tableau 5), et leur toxicité, dans ces conditions d'utilisation, n'est plus un problème majeur. Leur utilisation en association dans le but d'obtenir une synergie n'a pas fait la preuve d'une efficacité clinique supérieure à celle du « partenaire »

Tableau 5 Optimisation de la prescription des aminosides

- Le plus souvent utilisation en association
- Indication en début de traitement : inoculum potentiellement élevé et incertitudes sur l'efficacité du traitement (germe(s) et CMI inconnues)
- Choix de la molécule en fonction du germe en cause ou suspectée et des propriétés microbiologiques propres à chaque aminoside
- Utilisation d'une DUJ (permet d'atteindre les objectifs Pk/Pd : $C_{max}/CMI > 8-10$)
Posologies élevées dans toutes les situations sévères
Perfusion IV de 30 min
- Durée de traitement ≤ 5 jours (rapport bénéfique/sécurité d'emploi optimal) ; le plus souvent arrêt à 48–72 heures (retour de l'antibiogramme)
- Pas de dosage plasmatique si durée ≤ 3 jours, sauf si insuffisance rénale et si patients sévères
- Insuffisance rénale : les objectifs Pk/Pd restent les mêmes, donc posologies identique à celle d'un sujet sain et espacement des doses en fonction des données de la résiduelle
- Sujets > 75 ans : pas de schéma posologique particulier, adapter l'espacement des doses à la fonction rénale

utilisé seul, surtout dans les infections à bacilles à Gram négatif. Mais aucune des études, ni des méta-analyses réalisées dans ce contexte, n'est exempte de problème méthodologique (mélange de patients sévères et d'infection moins sévère, utilisation de bêtalactamines variées, même au sein de la même étude...). Il semble nécessaire pour avoir des réponses de pouvoir disposer d'études cliniques évaluant la même bêtalactamine en monothérapie ou en association avec un aminoside unique sur les infections à *P. aeruginosa* et les endocardites à cocci à Gram positif. En revanche, l'évolution actuelle des résistances justifie dans de nombreuses circonstances l'ajout d'un aminoside, dans le but d'élargir le spectre d'activité d'une antibiothérapie probabiliste, surtout dans les tableaux infectieux sévères. Dans ces conditions où le partenaire associé risque d'être inactif, il est primordial d'optimiser la prescription des aminosides. Pour les infections urinaires, mais également pour d'autres infections à bacilles à Gram négatif, la question de la monothérapie par un aminoside risque de se poser en fonction de l'évolution des résistances. Et dans ce type de situations, la balance bénéfice/risque devra intégrer d'autres paramètres (mortalité globale, pression écologique...) en plus de ceux actuellement utilisés (toxicité et efficacité).

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA, et al (2000) National survey of extended-interval aminoglycosides dosing. *Clin Infect Dis* 30:433–9
2. Leong CL, Bulting K, Richards M, et al (2006) Providing guidelines and education is not enough: an audit of gentamicin use at the Royal Melbourne hospital. *Intern Med J* 36:37–42
3. Zahar JR, Rioux C, Girou E, et al (2006) Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 58:651–9
4. Begg EJ, Vella-Brincat JWA, Robertshawe B, et al (2009) Eight years experience of an extended-interval dosing protocol for gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 63:1043–9
5. Rea RS, Capitano B (2007) Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 28:596–603
6. Drgona L, Paul M, Bucaneve G et al (2007) The need for aminoglycosides in combination with β -lactams for high-risk, febrile neutropenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 43(Suppl 5):13–22
7. Paul M, Benury-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al (2004) Betalactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668–72
8. Paul M, Silbiger L, Grozinsky S, et al (2006) Betalactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 25(1):CD003344
9. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, et al (2010) Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to Gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 54(9):3590–6
10. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al (2009) Guidelines on the prevention, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 30:2369–413
11. Maller R, Ahme H, Holmen C, et al (1993) Once versus twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic Gram-negative infections. *Scandinavian Amikacin Once-Daily Study Group. J Antimicrob Chemother* 31:939–48
12. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al (1994) Once-daily gentamicin versus once-daily netilmicin. *J Antimicrob Chemother* 33:823–35
13. Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, et al (1993) Incidence of an significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 167:173–9
14. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al (2007) Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 45:753–60
15. De Broe ME, Paulus GT, Verpooten GA, et al (1984) Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int* 25:643–52
16. Recommandations de bonne pratique (2008) Diagnostic et antibiothérapies des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte – Afsaps. <http://www.afsaps.fr>
17. Leibovici L, Vidal L, Paul M (2009) Aminoglycosides drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother* 63:246–51
18. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al (2005) Effect of aminoglycoside and betalactam combination therapy versus betalactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 41:149–58

19. Moore RD, Lietman PS, Smith CR (1987) Clinical response to aminoglycosides therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93–9
20. Kashuba ADM, Bertino JS, Nafziger AN (1998) Dosing of aminoglycosides to rapidly attain pharmacodynamic goals and hasten therapeutic response by using individual pharmacokinetic monitoring of patients with pneumonia caused by Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1842–4
21. Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, et al (1999) Optimizing aminoglycosides therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43:623–9
22. Zelenitsky SA, Harding GKM, Sun S, et al (2003) Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 52:668–74
23. Isaksson B, Mailer R, Nilsson LE, et al (1993) Postantibiotic effects of aminoglycosides on staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 32:215–22
24. Isaksson B, Nilsson LE, Mailer R, et al (1988) Postantibiotic effects of aminoglycosides on Gram-negative bacteria evaluated by a new method. *J Antimicrob Chemother* 22:23–33
25. Karlowitsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, et al (1994) Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J Antimicrob Chemother* 33(5):937–47
26. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG (1991) First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 35:117–23
27. Chandrakanth RK, Raju S, Patil SA (2008) Aminoglycosides-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Curr Microbiol* 56:558–62
28. Blaser J, König C (1995) Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol* 14:1029–38
29. Gallo AM, Graudal N, Christensen HR, et al (1995) Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharmacol* 48:39–43
30. Barza M, Ioannidis JPA, Capelleri JC, et al (1996) Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 312:338–45
31. Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M (1996) Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides. *Am J Health Syst Pharm* 53:1141–50
32. Hatala R, Dinh T, Cook DJ (1996) Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:717–25
33. Munckhof WJ, Grayson MI, Tumidge JD (1996) A meta-analysis of studies of the safety and efficacy of aminoglycosides given either once-daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 37:645–63
34. Ali MZ, Goetz MB (1997) A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24:796–809
35. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al (1997) A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24:786–95
36. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ (1997) Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 24:810–5
37. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP (2004) Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 114:e111–e8
38. Smyth AR, Bhatt J (2010) Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002009
39. Rougier F, Claude D, Maurin M, et al (2003) Aminoglycoside nephrotoxicity: modelling, simulation and control. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1010–6
40. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al (1999) Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549–55
41. Beaucaire G (2000) Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides? *Clin Microbiol Infect* 6:355–60
42. Marik PE (1993) Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 21:172–3
43. Roberts JA, Lipman J (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37:840–51
44. Romano S, Fernandez de Gatta MM, Calvo MV, et al (1999) Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 44:235–42
45. Zeitany RG, El Saghir NS, Santosh-Kumar CR, et al (1990) Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 34:702–8
46. Kopcha RG, Fant WK, Warden GD (1991) Increased dosing requirements of amikacin in burned children. *J Antimicrob Chemother* 28:747–52
47. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al (2010) Revisiting loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14(2):R53
48. Beaucaire G, Minozzi C, Tod M, et al (1997) Clinical efficacy of IV once-daily dosing isepamicin used five or ten days, with or without initial loading dose in ICU. ICAAC, Toronto, Ontario, Canada, Abstract LM-39. Abstracts book p 371
49. Stratégie d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (2008) Haute Autorité de santé (HAS). <http://www.has-santé.fr>
50. Recommandations de bonne pratique (2009) Infections ostéoarticulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) – Spilf. http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php
51. Recommandations pour la pratique clinique (2006) Prise en charge du pied diabétique infecté – Spilf. http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php
52. Recommandations de bonne pratique (2007) Spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires à un geste intra discal, sans mise en place de matériel – Spilf. http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php
53. Barclay ML, Kirkpatrick CM, Begg EJ (1999) Once-daily aminoglycosides therapy. Is it less toxic than multiple than multiple daily dose and how should it be monitoring? *Clin Pharmacokinet* 36:89–98
54. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F et al (2003) Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* 114:194–8
55. Roberts GW, Ibsen PM, Schioler CT (2009) Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients. *Age Ageing* 38:698–703
56. Cheymol G (2000) Effects of obesity on pharmacokinetic implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 39:215–31
57. Bourguignon L, Goutelle S, Gerard C, et al (2009) Amikacin pharmacokinetic in adults: a variability that question the dose calculation based on weight. *Thérapie* 64:47–53
58. Beringer PM, Vinks AA, Jelliffe RW, et al (2000) Pharmacokinetic of tobramycin in adults with cystic fibrosis: implications for once-daily administration. *Antimicrob Agents Chemother* 44:809–13