

AMINOSIDES

Dr MIOT Olivier
CHU de Grenoble



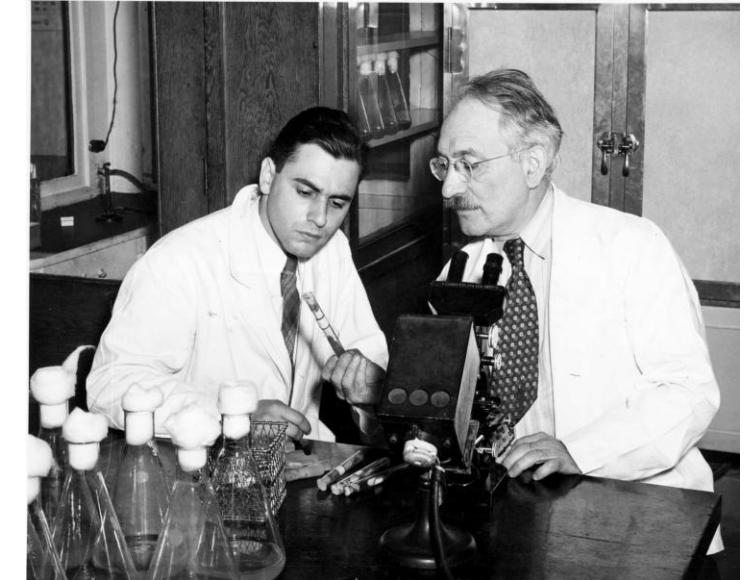
*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes 1ère session
Janvier 2026*

Historique

STREPTOMYCINE : mise en évidence en **1944**

Isolée de *Streptomyces griseus*

Souche environnementale décrite en 1914
Bacille Gram positif ramifié (famille des Actinomycètes)



Albert Schatz & Selman A. Waksman

➤ Efficacité *in vitro* sur **Gram +**, **Gram -**, ***M. tuberculosis***

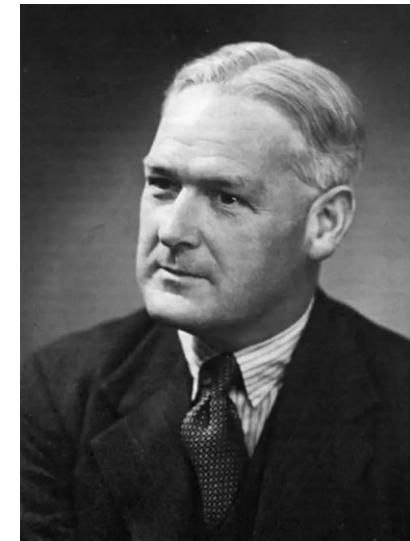
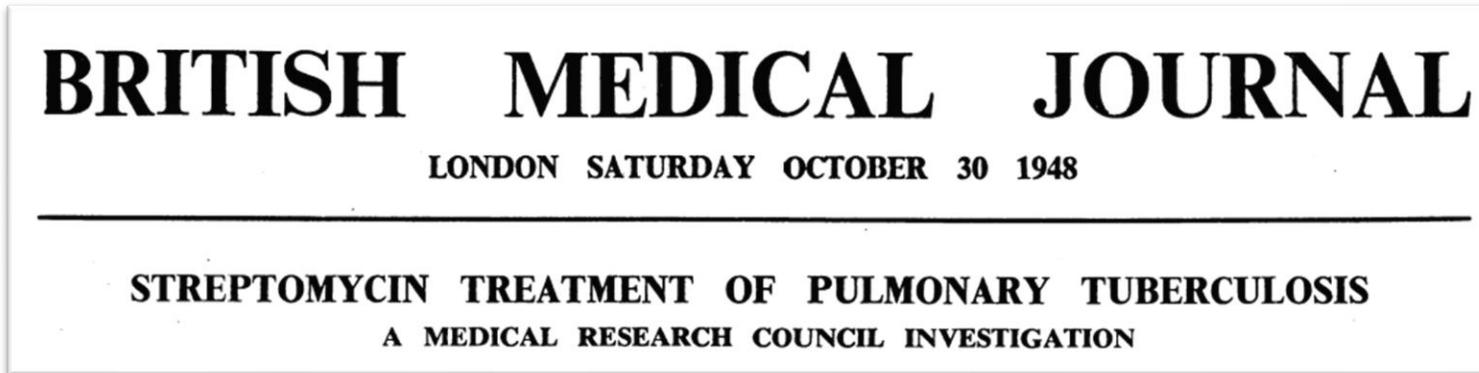
Schatz et al, 1944



Nobel
1952

Historique

1^{er} essai clinique randomisé (1948)



A. Bradford Hill

- **groupe S** (n = 55, traitement par STREPTOMYCINE IM 4 à 6 mois)
- **groupe C** (n = 52, pas d'antibiothérapie)

Stratification sur le sexe et le centre

Taux de mortalité à 6 mois : 7% (groupe S) versus 27% (groupe C), $p < 0,01$

Emergence de
résistance +++ sous
monothérapie

Historique

1^{er} essai clinique randomisé (1948)

CASES DEMONSTRATING "CONSIDERABLE IMPROVEMENT"

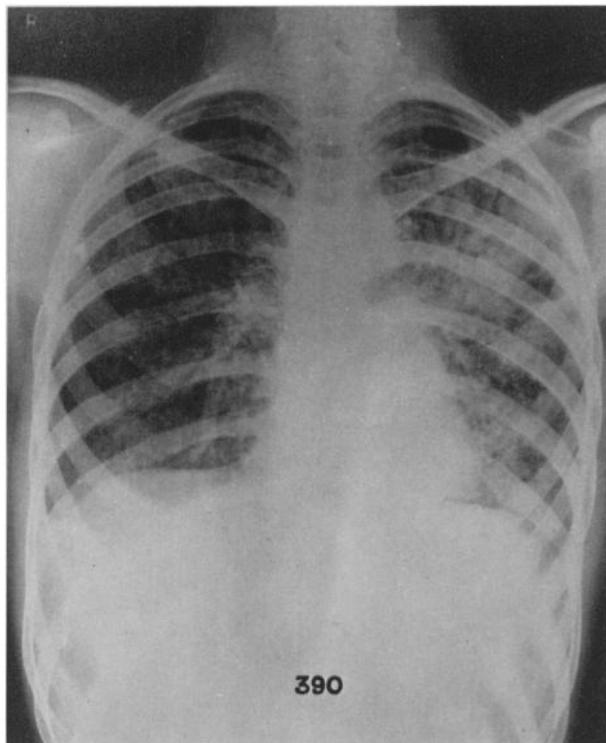


FIG. 5.—Case 39 (S). June 21, 1947.

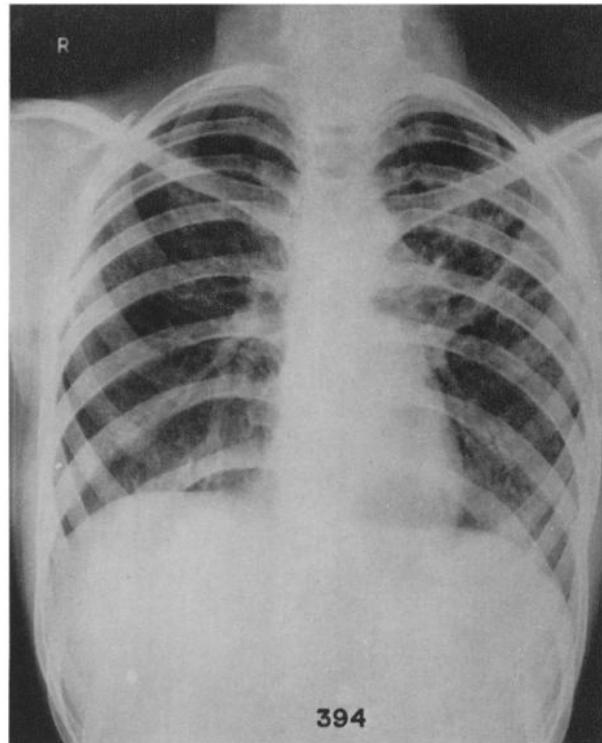


FIG. 6.—Case 39 (S). Oct. 20, 1947.

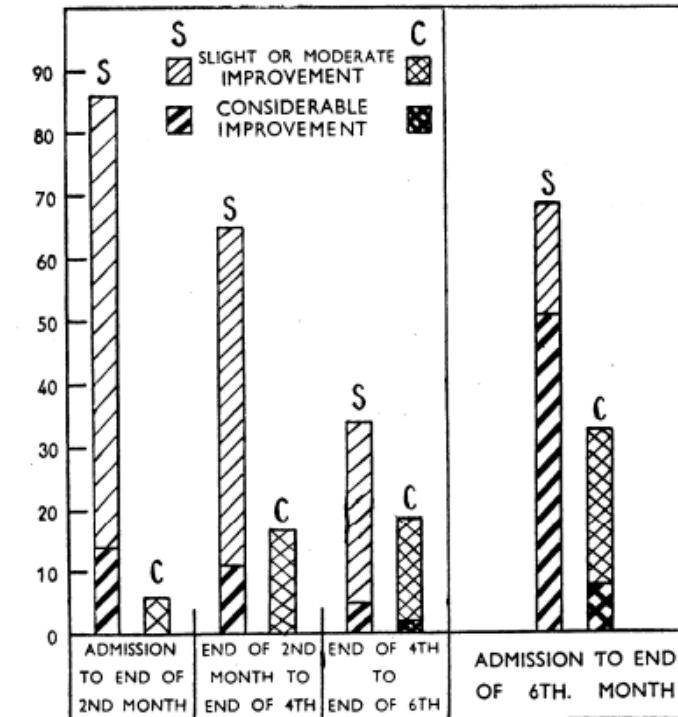


CHART IV.—Percentage of total patients admitted (not of survivors at beginning of each period) showing improvement in radiological picture in succeeding two-monthly periods and in six months.

Principaux aminosides

Molécule	Découverte	Galénique	Remarques
STREPTOMYCINE	1944	IV, IM	
NEOMYCINE	1949	Collyre, ovule, PO	
PAROMOMYCINE	1956	PO	Parasitoses digestives (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , Amibiase, <i>Dientomoba fragilis</i>). Accessible en France en AAC
KANAMYCINE	1957		Testée sur antibiogrammes des Cacci Gram positifs Non utilisée en France
SPECTINOMYCINE	1961	IM	Non commercialisée en France depuis 2015 Utilisée en traitement urétrites à Gonocoque
GENTAMICINE	1963	IV, IM	A privilégier pour les Gram +
TOBRAMYCINE	1965	IV, IM, aérosols	
AMIKACINE	1971	IV, IM, aérosols	Résistance naturelle de <i>Serratia marcescens</i>
NETILMICINE	1973	Collyre	
PLAZOMICINE	2009	IV	Non commercialisée en Europe (pas encore ?) Activité sur KPC (carbapénémase), BLSE

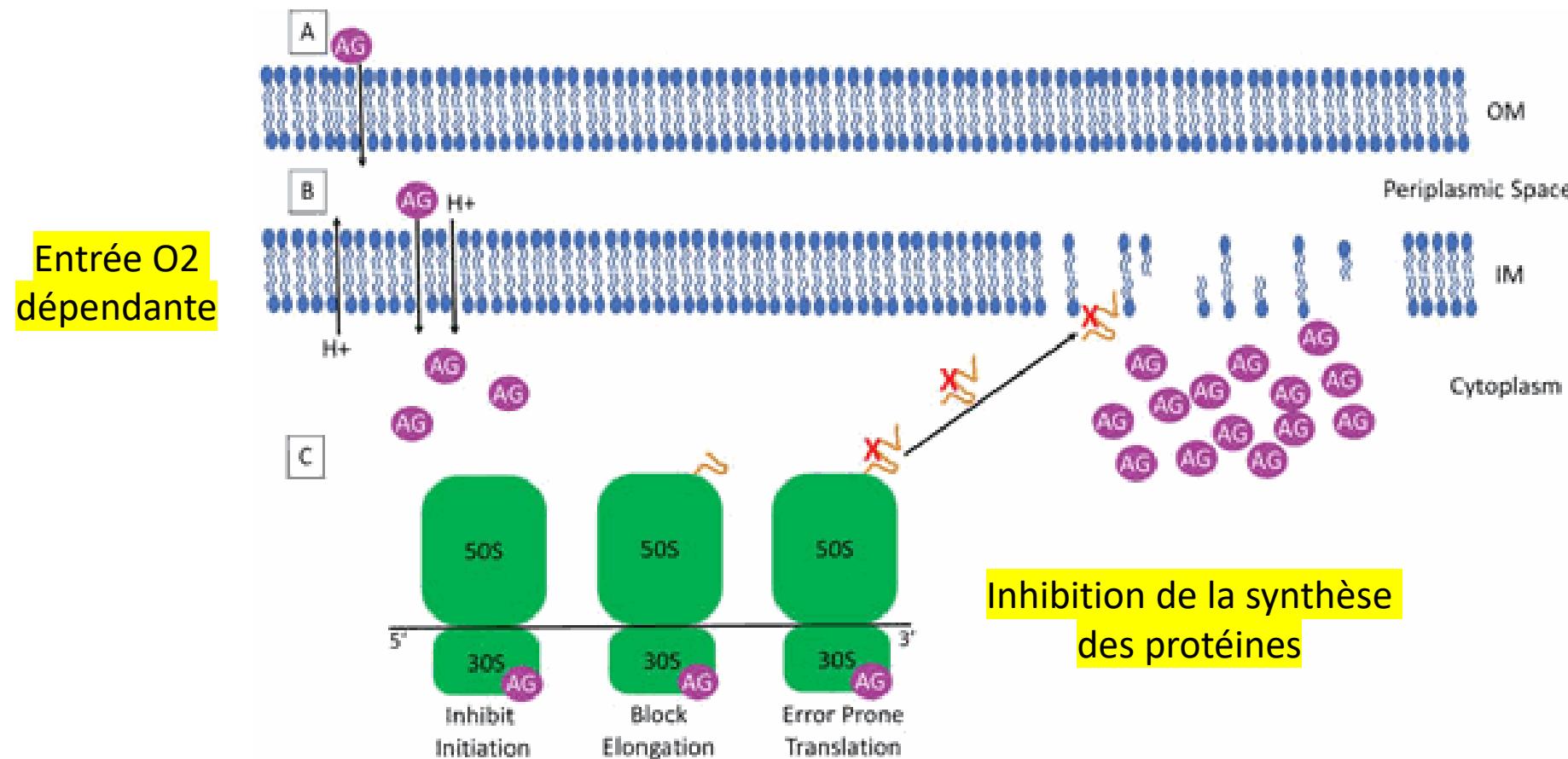
Principaux aminosides

Molécule	Découverte	Galénique	Remarques
STREPTOMYCINE	1944	IV, IM	
NEOMYCINE	1949	Collyre, ovule, PO	
PAROMOMYCINE	1956	PO	Parasitoses digestives (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , Amibiase, <i>Dientomoba fragilis</i>). Accessible en France en AAC
KANAMYCINE	1957		Testée sur antibiogrammes des Cacci Gram positifs Non utilisée en France
SPECTINOMYCINE	1961	IM	Non commercialisée en France depuis 2015 Utilisée en traitement urétrites à Gonocoque
GENTAMICINE	1963	IV,IM	A privilégier pour les Gram +
TOBRAMYCINE	1965	IV, IM, aérosols	
AMIKACINE	1971	IV,IM, aérosols	Résistance naturelle de <i>Serratia marcescens</i>
NETILMICINE	1973	Collyre	
PLAZOMICINE	2009	IV	Non commercialisée en Europe (pas encore ?) Activité sur KPC (carbapénémase), BLSE

Mode d'action des aminosides

Antibiotique bactéricide

Cible : sous-unité 30S des ribosomes



Mode d'action des aminosides

Une synergie avec les béta-lactamines ?

➤ Démontré *in vitro* dans les années 1970

VOL. XXX NO. 6

THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS

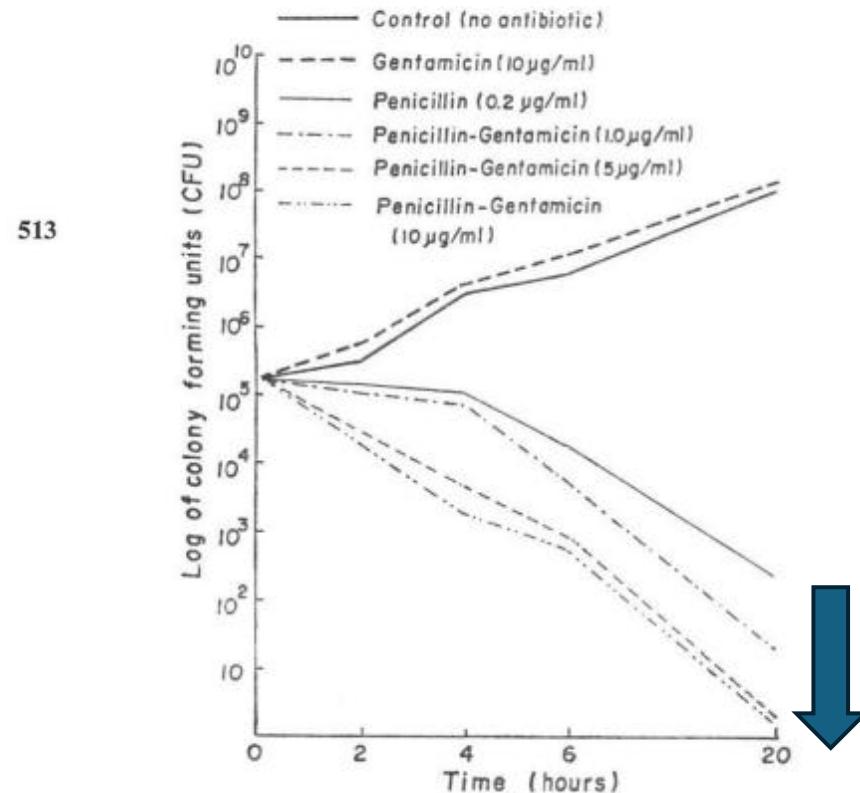
BACTERICIDAL STUDIES OF PENICILLIN-GENTAMICIN COMBINATIONS AGAINST GROUP B STREPTOCOCCI

GARY D. OVERTURF, MARC HOROWITZ, JEANETTE WILKINS,
JOHN LEEDOM and EVAN STEINBERG

Department of Pediatrics and Internal Medicine and the Hastings Foundation
Infectious Disease Laboratory of the University of Southern California and the
Los Angeles County-University of Southern California Medical Center,
Los Angeles, California, U. S. A.

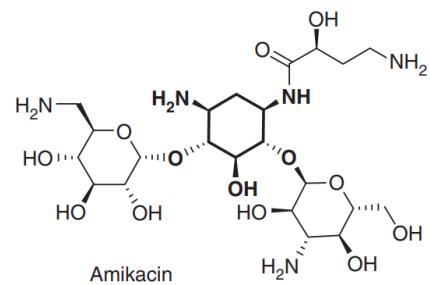
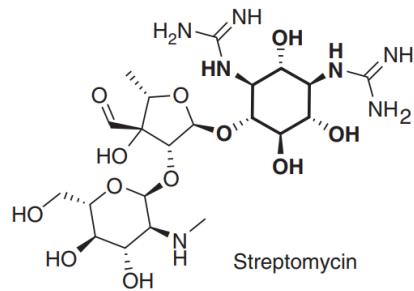
(Received for publication March 28, 1977)

Fig. 1. Comparative growth curves of organisms grown without antibiotics or in penicillin (0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$), gentamicin (10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and penicillin-gentamicin combinations in strain No. 75-450. Bactericidal curves, strain No. 75-450 Group B streptococcus



PK/PD des aminosides

Molécules **hydrophiles**



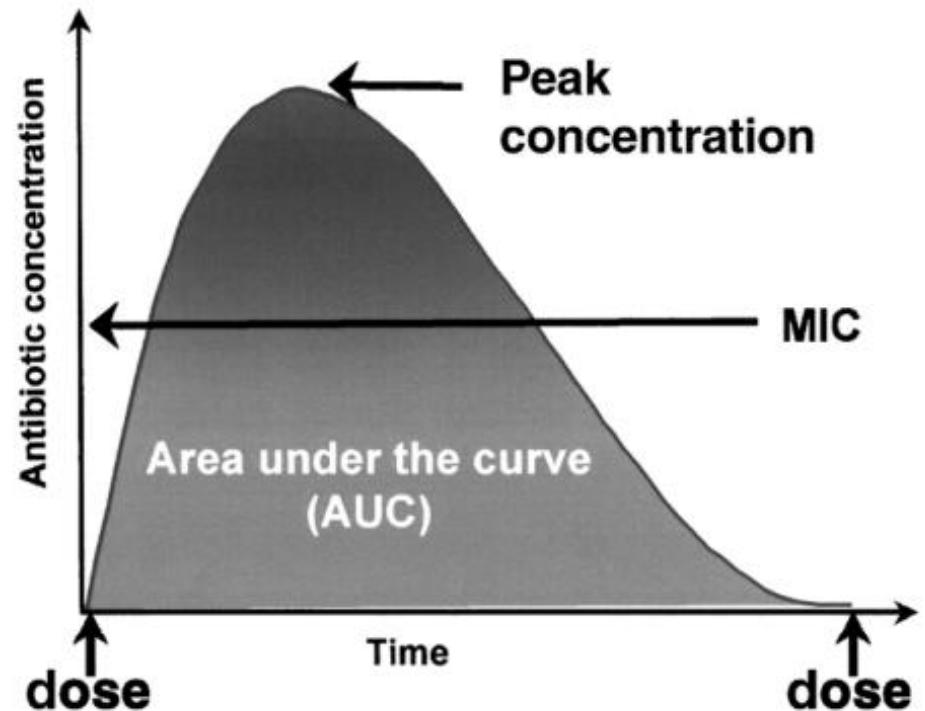
- Absence d'absorption entérale
- Fixation protéique faible (>20%)
- Elimination rénale +++
- Demi-vie : environ 2 heures (normorénal)
- Mauvaise diffusion dans l'os, dans le système nerveux central

Krause et al, 2016

Mise au point sur le bon usage des aminosides, Afssaps, 2011

PK/PD des aminosides

Antibiotique **concentration-dépendant**
Effet post-antibiotique (EPA)



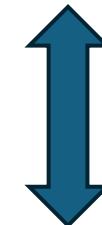
Effet thérapeutique maximal
si $C_{max}/CMI \geq 8 \text{ à } 10$

PK/PD des aminosides

Quel suivi pharmacologique ?

- Dosage du pic (**C_{max}**) :

30 minutes après la fin de la perfusion
Seulement si risque de sous-dosage



Ajustement de la posologie

- Valeur résiduelle (**C_{min}**) :

Doit être indétectable pour nouvelle injection
Indispensable en cas de perfusions prolongées (> 5 jours) et/ou d'insuffisance rénale



Espacement des doses

Tableau 1: Objectifs de concentrations

	Pic (C_{max}) en mg/l	Résiduelle (C_{min}) en mg/l
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

Toxicité des aminosides



Néphrotoxicité

Le plus souvent **réversible**

Facteurs de risque : traitement long, âge, néphropathie sous-jacente, hypovolémie, cirrhose, associations avec autres néphrotoxiques

Campbell et al, 2023



Ototoxicité

Le plus souvent **irréversible**

Atteinte cochléo-vestibulaire, jusqu'à 15% des patients traités > 7 jours par streptomycine

Perletti et al, 2008

En cas de traitement prolongé prévisible et non urgent par aminosides (ex : TB MDR) :

Rechercher une **prédisposition génétique** (variants du gène mitochondrial MT-RNR1)

Lebreton et al, 2024

+ suivi audiométrique

Spectre « utile » des aminosides



GRAM POSITIFS

Staphyloques

Streptocoques

Entérocoques

Listeria monocytogenes

Autres BGP : Corynétactéries,
Bacillus , *Nocardia*

Anaérobies stricts

Resistance
de bas
niveau

GRAM NEGATIFS

Gonocoques

Entérobactéries

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Stenotrophomonas maltophilia

Burkholderia cepacia

MYCOBACTERIES

Mycobacterium tuberculosis

Mycobactéries atypiques

INTRACELLULAIRES

Francisella tularensis

Bartonella henselae

Legionella pneumophila

Rickettsies, *Coxiella burnetii*

Mycoplasma pneumoniae

Resistance aux aminosides

Mécanismes décrits :

➤ Inactivation enzymatique : le plus fréquent

3 classes d'enzymes

aminoglycosides O **phosphotransférases** (APH)

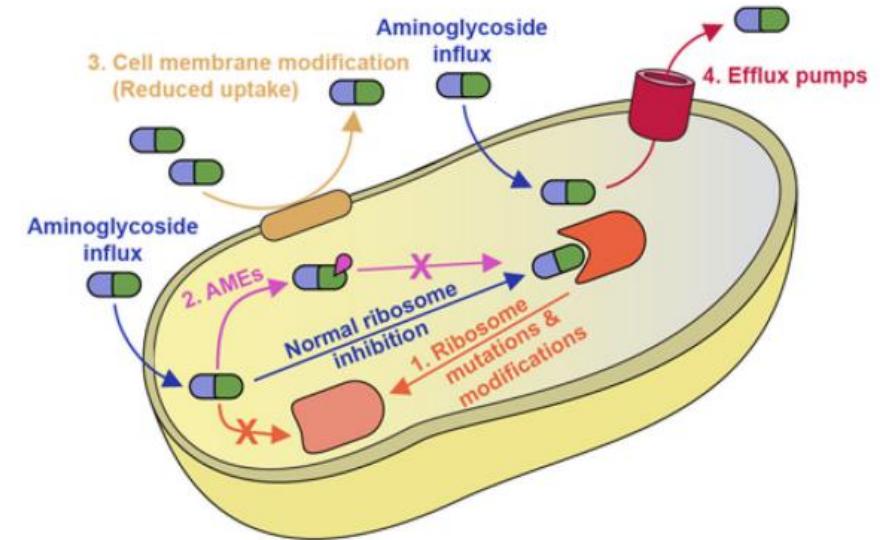
aminoglycosides O **nucléotidyltransférases** (ANT)

aminoglycosides N **acetyltransférases** (AAC)

➤ Défaut d'accumulation

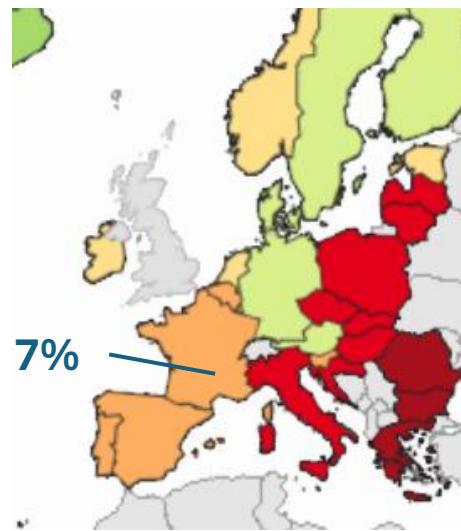
Notamment modification des porines ou mécanisme d'efflux

➤ Altération de la cible (ribosomale)

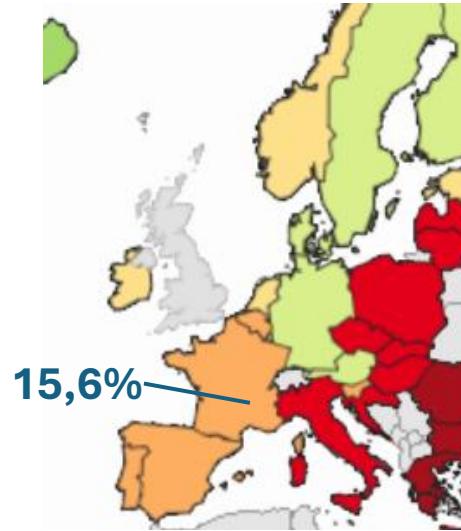


Garneau-Tsodikova et al, 2016

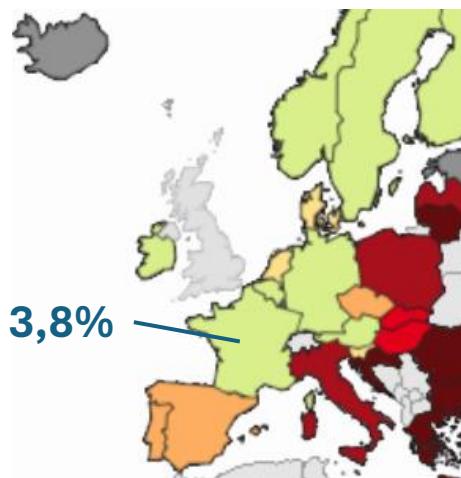
Resistance aux aminosides



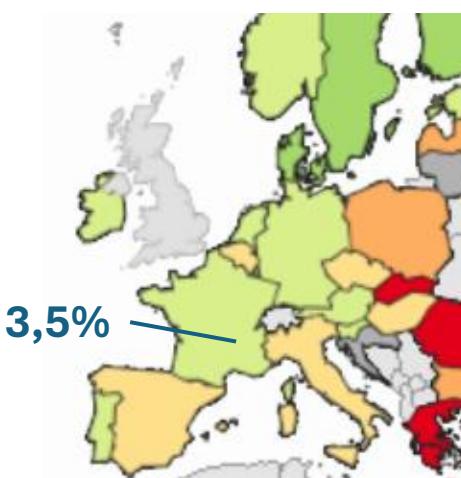
E. coli



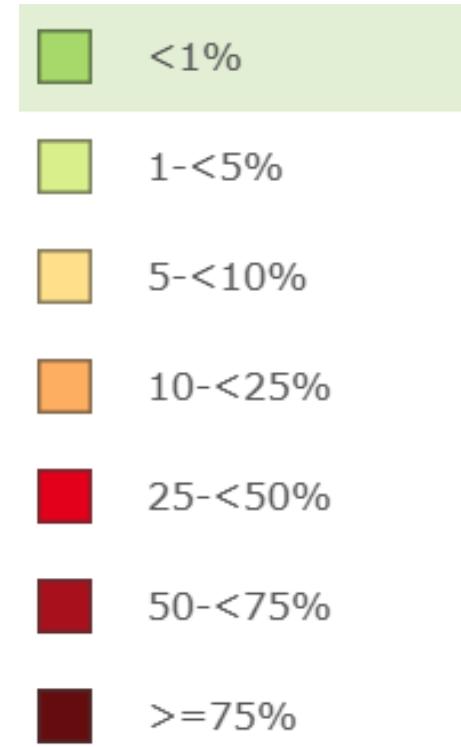
K. pneumoniae



Acinetobacter



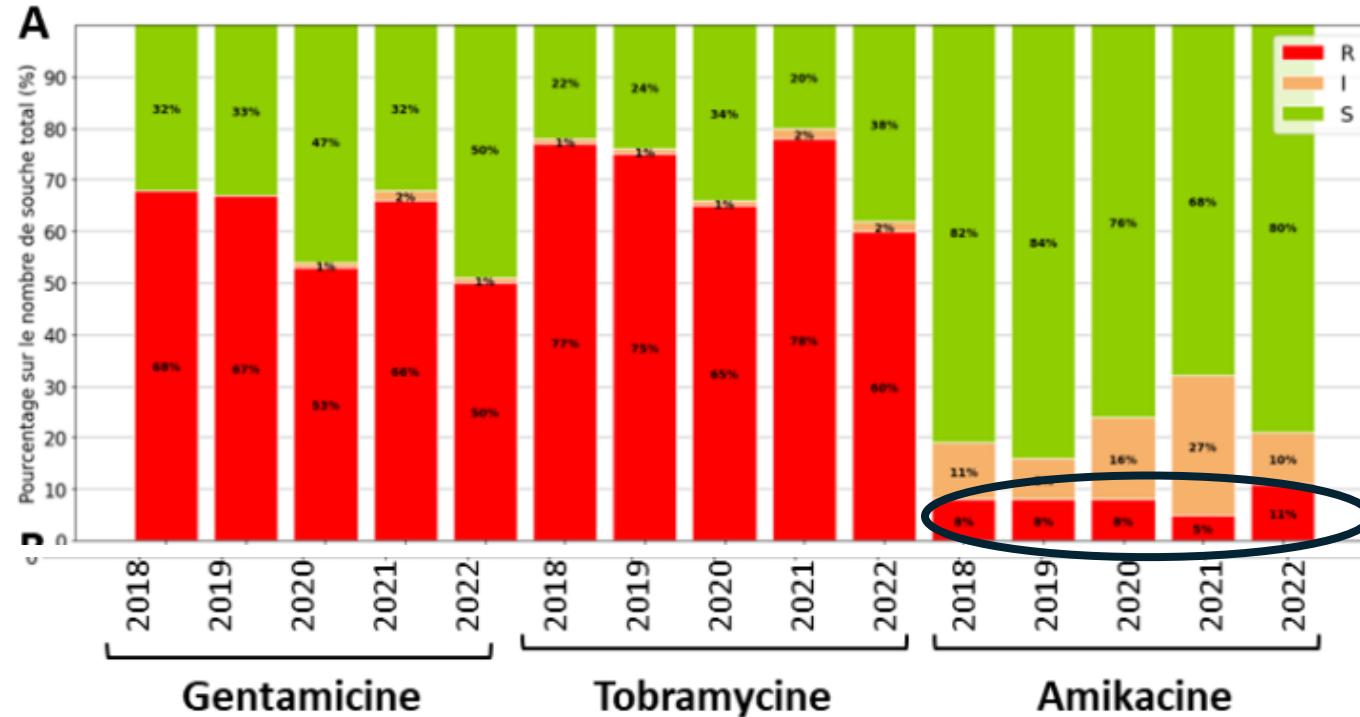
P. aeruginosa



Données ECDC 2024

En France : globale stabilité, voire tendance à la baisse pour KP

Resistance aux aminosides

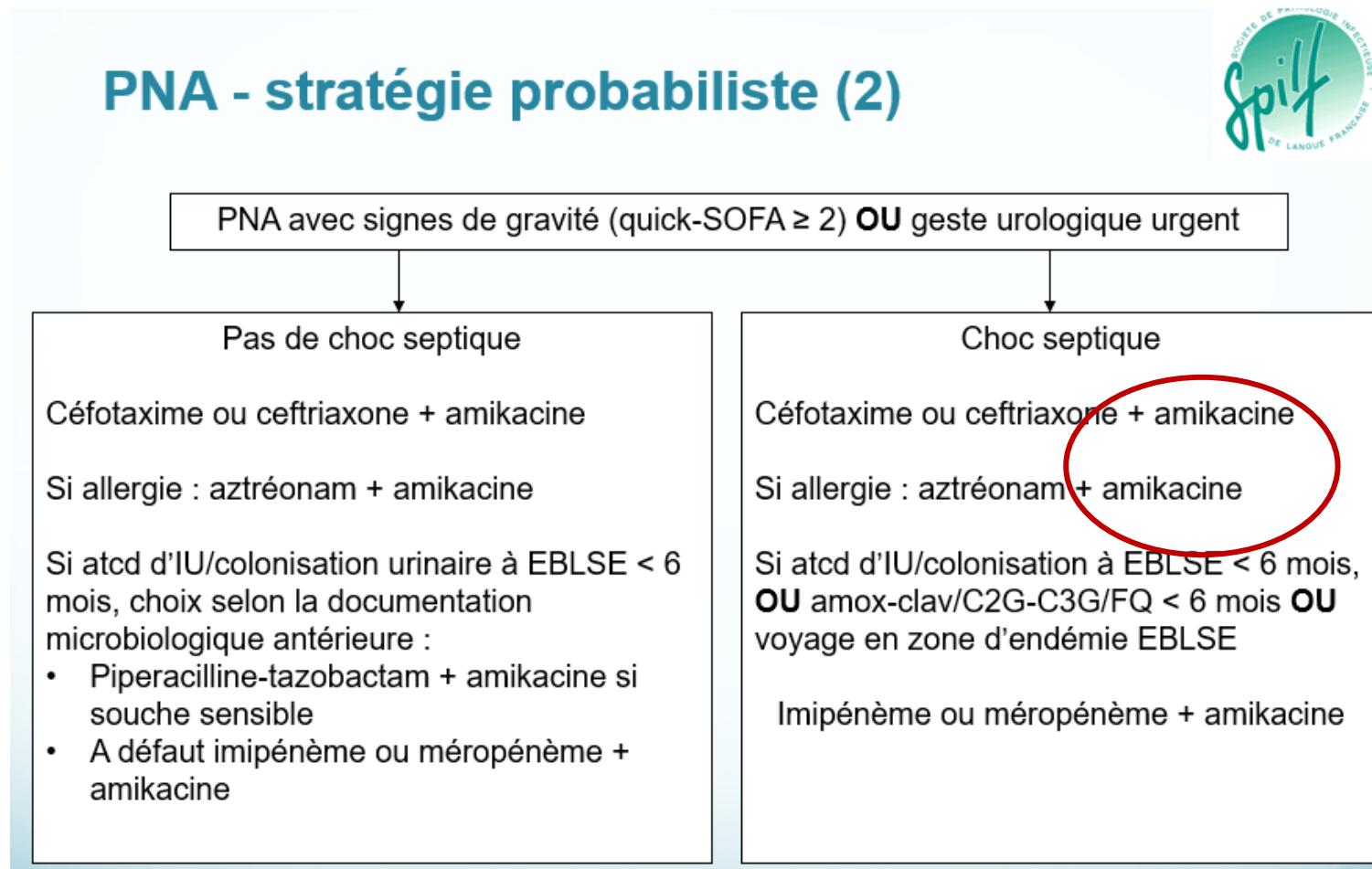


Données françaises 2022

Environ 10% de résistance à l'AMIKACINE pour les entérobactéries BLSE (n = 814)

Principales indications des aminosides

Choc septique



Principales indications des aminosides

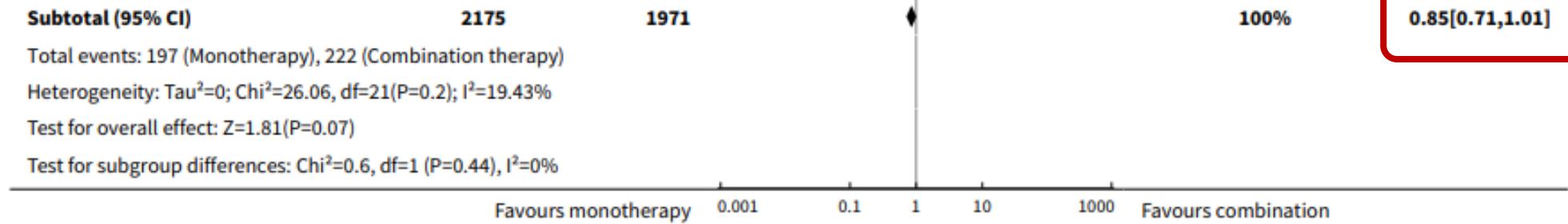
Et dans le sepsis ?

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Méta-analyse
2014

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

Analysis 1.1. Comparison 1 Monotherapy versus combination therapy, Outcome 1 All-cause mortality.

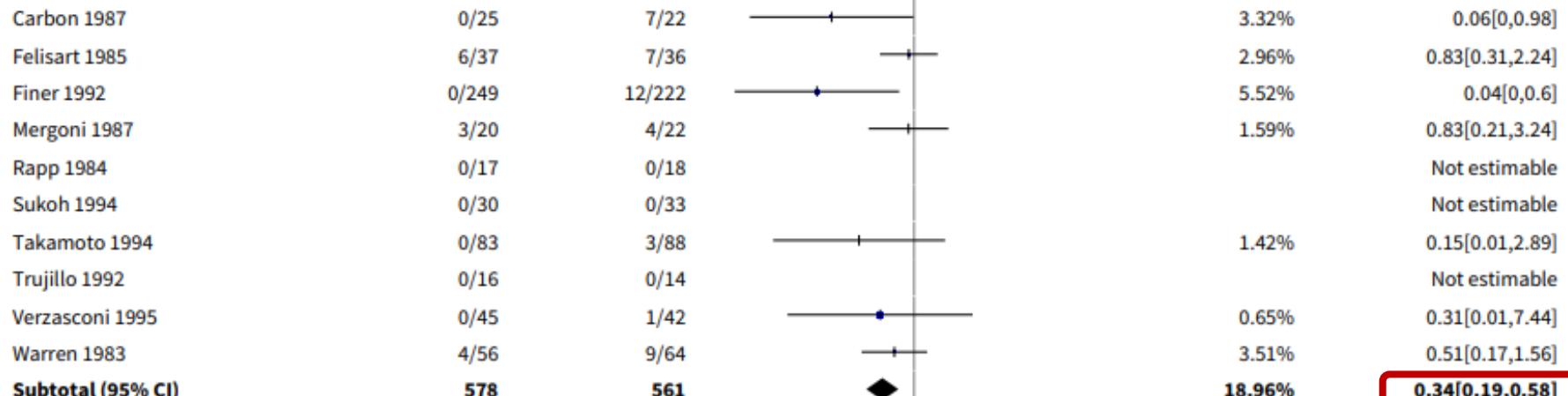


Principales indications des aminosides

Et dans le sepsis ?

Analysis 1.14. Comparison 1 Monotherapy versus combination therapy, Outcome 14 Any nephrotoxicity.

1.14.4 Non-specified aminoglycoside regimen



Total events: 13 (Monotherapy), 43 (Combination therapy)

Heterogeneity: $\tau^2=0$; $\chi^2=9.61$, $df=6$ ($P=0.14$); $I^2=37.53\%$

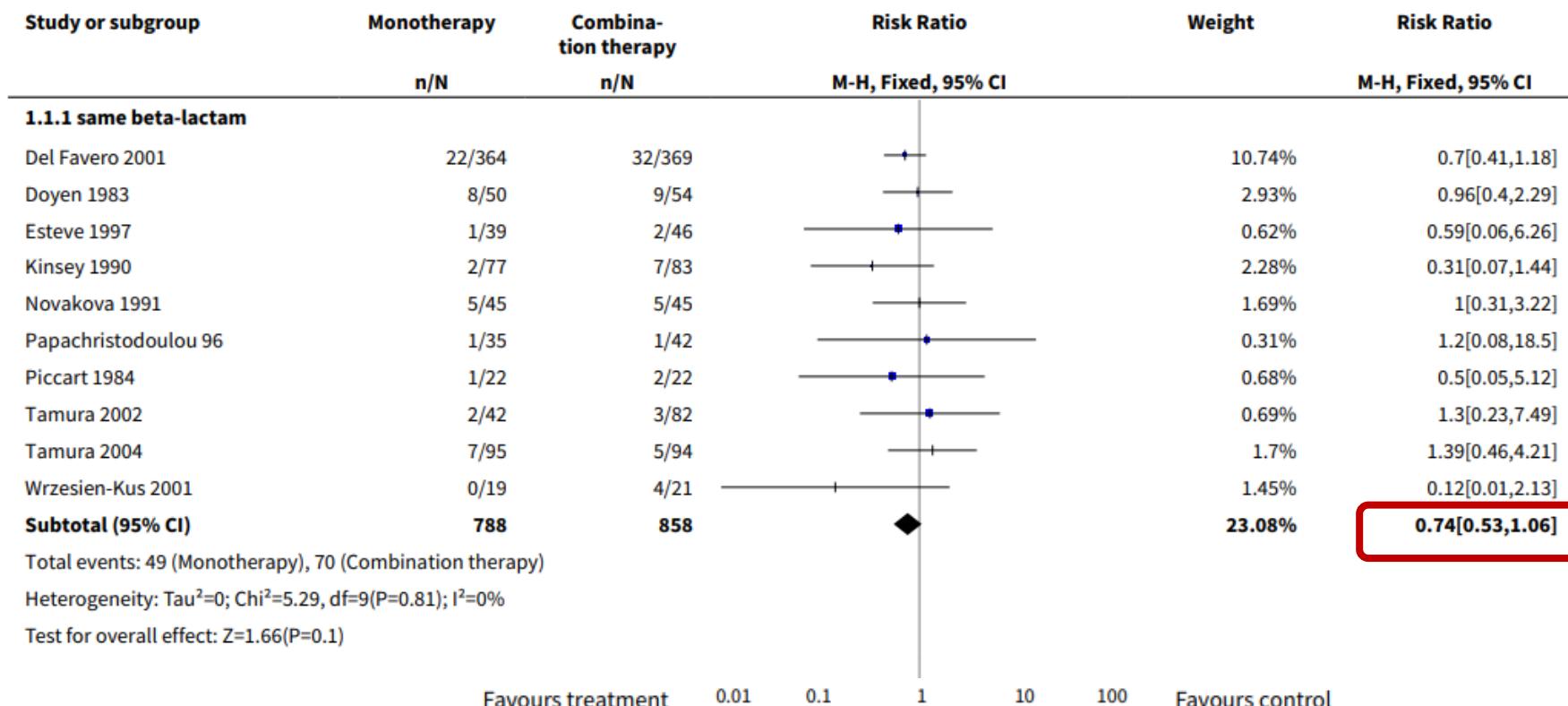
Test for overall effect: $Z=3.88$ ($P=0$)

Plus de néphrotoxicité sans réel bénéfice clinique dans cette méta-analyse

Principales indications des aminosides

Indication dans les neutropénies fébriles ?

Analysis 1.1. Comparison 1 Overall effectiveness, Outcome 1 All cause mortality.



Principales indications des aminosides



Endocardites : dans quelles situations ?



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **00**, 1–95
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

ESC GUIDELINES

**2023 ESC Guidelines for the management
of endocarditis**

**Antibiothérapie curative et
antibioprophylaxie de l'endocardite
infectieuse**

Prise de position SPILF/AEPEI
d'après l'analyse de la recommandation ESC 2023

- GENTAMICINE 3 mg/kg/jour en 1 perfusion

Principales indications des aminosides



Endocardites : indications limitées

SPILF, novembre 2025

En traitement **probabiliste** d'une endocardite (NV/PV) : **si sepsis**

Endocardite à ***Streptococcus***
avec sensibilité diminuée
AMOXICILLINE et
CEFTRIAXONE

Endocardites à ***Enterococcus faecalis*** (si allergie pénicillines)
ou à ***E. faecium***

Endocardite à ***Staphylococcus aureus*** sur **valve prothétique**

+ Endocardite à ***Bartonella*** : DOXYCYCLINE (4 sem) – GENTAMICINE (2 sem)

ESC Guidelines, 2023

Autres indications

- **Infections à *Listeria monocytogenes***



MONALISA : étude multicentrique retrospective (2009-2013)
427 bactériémies, 252 cases de neurolistérose

Sur la mortalité à 3 mois :

- Traitement par aminoside associé à une meilleure survie (69% vs 52%, $p<0.0001$)
- Durée bithérapie amoxicilline-aminoside également associée à une meilleure survie ($OR = 0.35$ [95% CI 0.22–0.56], $p<0.0001$)

Charlier et al, 2017

Amoxicilline 200mg/kg/j (21 jours) + Gentamicine 5 mg/kg/j au moins 3-5 jours

Autres indications

- **Tuberculose MDR**

Tableau 2. Résistance phénotypique (%) aux antibiotiques de 1^{re} et 2^e ligne des souches de *M. tuberculosis* complex reçues pour multirésistance (MDR) au CNR-MyRMA de 2013 à 2022

Années (n souches testées)	2013 (83)	2014 (111)	2015 (98)	2016 (71)	2017 (79)	2018 (80)	2019 (69°)	2020 (66°)	2021 (53)	2022 (63°)
Ethambutol	66	70	65	55	53	66	58	55	53	69
a Pyrazinamide	40	50	43	48	48	60	66 ^μ	63 ^μ	45	66
Streptomycine	73	81	69	72	67	79	78	70	85	60
Amikacine	20	12	14	12	4	9	6*	3*	2	5
b Kanamycine	41	31	26	20	22	21	15*	15*	11	22
Capréomycine	23	18	13	14	5	9	10*	5*	2	10
Fluoroquinolones	30	39	20	17	18	25	17 [§]	18	21	19
c Bédaquiline		3	2	0	3	6	0	1	2	6
Linézolide	0	1	1	1	4	4	1	0	0	2
d Ethionamide	73	64	71	52	23	36	87	95 [#]	91 [#]	72
PAS	24	14	5	10	9	14	24 ^μ	12 ^μ	8 ^μ	14
e Cycloséride	24	19	10	13	13	21	48	44	34	52
Délamanide						5 [£]	0 [£]	0 [£]		2

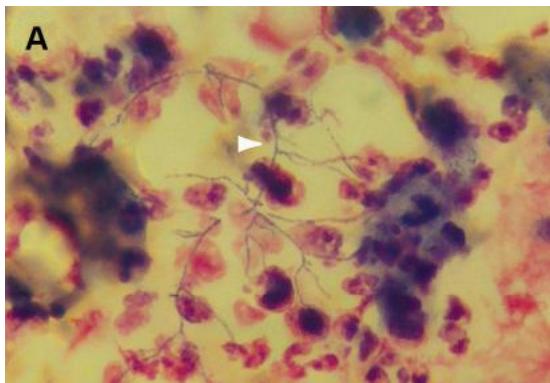
Autres indications

- **Infections à *Nocardia***

AMIKACINE active sur > 95% des souches

Utilisation possible en combinaison avec une autre molécule active dans les formes graves ou atteinte du SNC

Traitemennt prolongé (6 à 12 mois)



Lafont et al, 2020

Autres indications

- **Traitement local :**

Ciment imprégné à la gentamicine

Ex : infections ostéo-articulaires sur matériel avec prise en charge en 2 temps (mise en place d'un espaceur)



Batailler et al, 2024

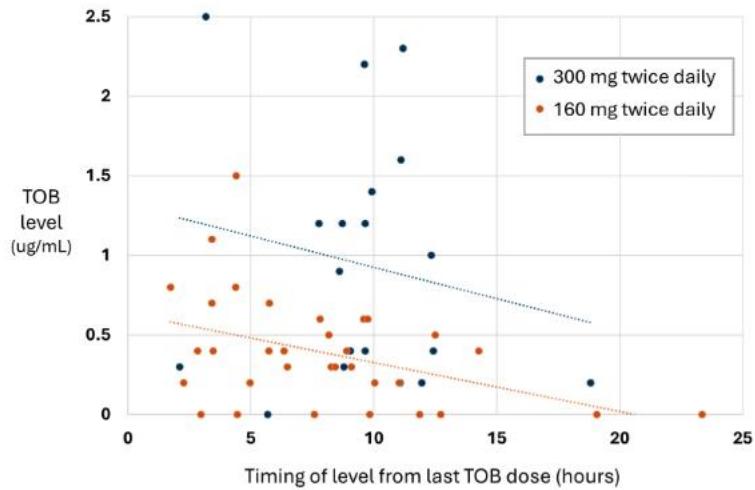
Autres indications

■ Traitement local :

Aérosols de TOBRAMYCINE

Impact démontré pour colonisation à *P. aeruginosa* (mucoviscidose)

Ramsey et al, 1993



Goodlet et al, 2025

44 patients transplantés pulmonaires
En prophylaxie primaire

Passage systémique chez 80% des patients !
à monitorer

FIGURE 1 | Serum tobramycin concentrations by hours from last inhaled dose. Plot of measured tobramycin serum concentrations among 44 adult lung transplant recipients receiving inhaled tobramycin and without recent systemic aminoglycoside exposures or underlying cystic fibrosis. Concentrations are color-coded based on inhaled tobramycin dosing regimen (blue—300 mg twice daily; orange—160 mg twice daily). The 300 mg twice daily regimen was associated with higher tobramycin serum concentrations, including after adjustment for sample timing relative to the preceding inhaled dose (ANCOVA $p < 0.001$). TOB, tobramycin.

Autres indications

■ Décolonisation digestive

Traitemen^t oral par NEOMYCINE

Tancharoen et al, 2024

Table 2. Neomycin decolonization efficacy against carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) in the modified intention-to-treat cohort.

Persistence of CRE Fecal Carriage	Neomycin Group (n = 26)	Control Group (n = 26)	p
Day 1	26 (100.0%)	26 (100.0%)	
Day 7 ± 2	12 (46.2%)	21 (80.8%)	0.01
Day 14 ± 2	19 (73.1%)	16 (61.5%)	0.56
		21 (80.8%)	0.74

Essai randomisé en ouvert, Thaïlande

Patients colonisés à entérobactéries productrice de carbapénémase (sans infection active)

Neomycine (per os) 4.2 g/jour pendant 5 jours

Quel impact clinique ?

CONCLUSION

- Des « vieux » antibiotiques avec un spectre large
- Recommandés dans la prise en charge du choc septique (synergie *in vitro*, élargissement du spectre)
- Traitements courts dans la grande majorité
- Suivi pharmacologique indispensable en cas de traitement long ou de situations à risque

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

PK/PD des aminosides

RESEARCH

Open Access



Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation

Cyril Touchard¹, Alexandra Aubry², Philippine Eloy³, Nicolas Bréchot¹, Guillaume Lebreton⁴, Guillaume Franchineau¹, Sébastien Besset¹, Guillaume Hékimian¹, Ania Nieszkowska¹, Pascal Leprince⁴, Charles-Edouard Luyt¹, Alain Combes¹ and Matthieu Schmidt^{1*}

106 patients sous ECMO VA (68%) ou VV (32%)

AMIKACINE 25 mg/kg pour suspicion d'infection à BGN

Sous-dosage 39% des patients

Facteurs de risque en multivariée : BMI < 22 kg/m² et bilan entrée-sortie positif

Table 2 Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters at inclusion in 106 patients

Variable	Value ^a
Weight at time of C_{\max} , kg	80.0 (71.0; 97.5)
Amikacin dose, mg	2000 (1750; 2500)
Amikacin regimen, mg/kg	25.0 (24.0; 25.5)
Amikacin C_{\max} , mg/L	65.8 (51.8; 82.4)
Patients with $C_{\max} < 60$ mg/L	41 (39)
Patients with $C_{\max} > 80$ mg/L	27 (25)
ICU admission-to- C_{\min} interval, h	24.1 (23.4; 24.8)
Amikacin C_{\min} , mg/L	7.25 (3.60; 13.60)
Patients with $C_{\min} < 2.5$ mg/L ^b	24 (28)

C_{\max} peak serum concentration, C_{\min} trough serum concentration

^aValues are expressed as median (1st; 3rd quartile) or number (percentage)

^bAvailable for 85 patients