

# **Aminoglycosides**

## **Nouvelles règles de prescription**

**Philippe GRANIER**

**Service de Maladies Infectieuses**

**Hôpital de Fleyriat**

**Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse**

## **Groupe de travail « bon usage des aminosides administrés par voie injectable » de la commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments**

### **Missions**

Le groupe de travail est chargé :

- D'identifier les principales informations concernant les propriétés pharmacologiques, les indications, les posologies et modes d'administration ainsi que la surveillance des antibiotiques suivants : gentamicine, tobramycine, nétilmicine et amikacine.

Les membres du groupe de travail sont nommés jusqu'à la fin du mandat de la Commission d'AMM.

### **Textes de référence :**

- Décision DG n° 2010-117 du 4 juin 2010 portant création à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du groupe de travail « Bon usage des aminosides administrés par voie injectable »

### **Nomination**

**Présidente :** M. Rémi GAUZIT

### **Membres**

M. Yannick AUJARD  
M. Jean-Pierre BEDOS  
M. Louis BERNARD  
M. Édouard BINGEN  
M. Fabrice BRUNEEL  
M. Jean-Didier CAVALLO  
M. Christian CHIDIAC  
M. Robert COHEN  
M. Xavier DUVAL  
M. Rémi GAUZIT  
M. Gaëtan GAVAZZI  
M. Benoît GUERY  
M. Alain LEPAPE  
M. Yves PEAN  
M. Olivier PETITJEAN  
Mme Josette RAYMOND  
Mme Patricia RIBAUD  
M. Jean-Paul STAHL  
M. Christophe STRADY

### **Textes de référence :**

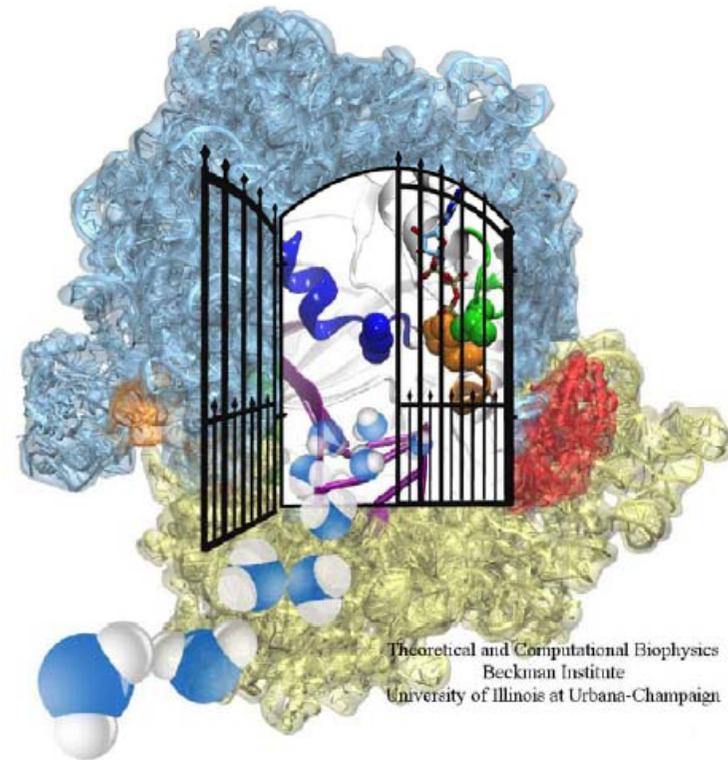
- Décision DG n° 2010-118 du 7 juillet 2010 portant nomination au groupe de travail « bon usage des aminosides administrés par voie injectable » de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

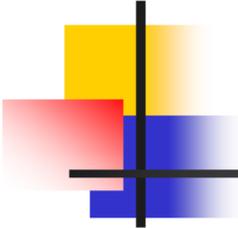
Etat de la réflexion sur la mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

Principales informations concernant les propriétés pharmacologiques, les indications, les posologies et modes d'administration, ainsi que la surveillance du traitement

# Aminosides

- Fixation sur la sous unité 30S du ribosome
- Inhibition de la synthèse protéique
- Large spectre, bactéricides

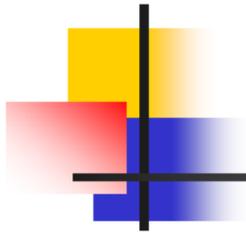




# Pharmacocinétique

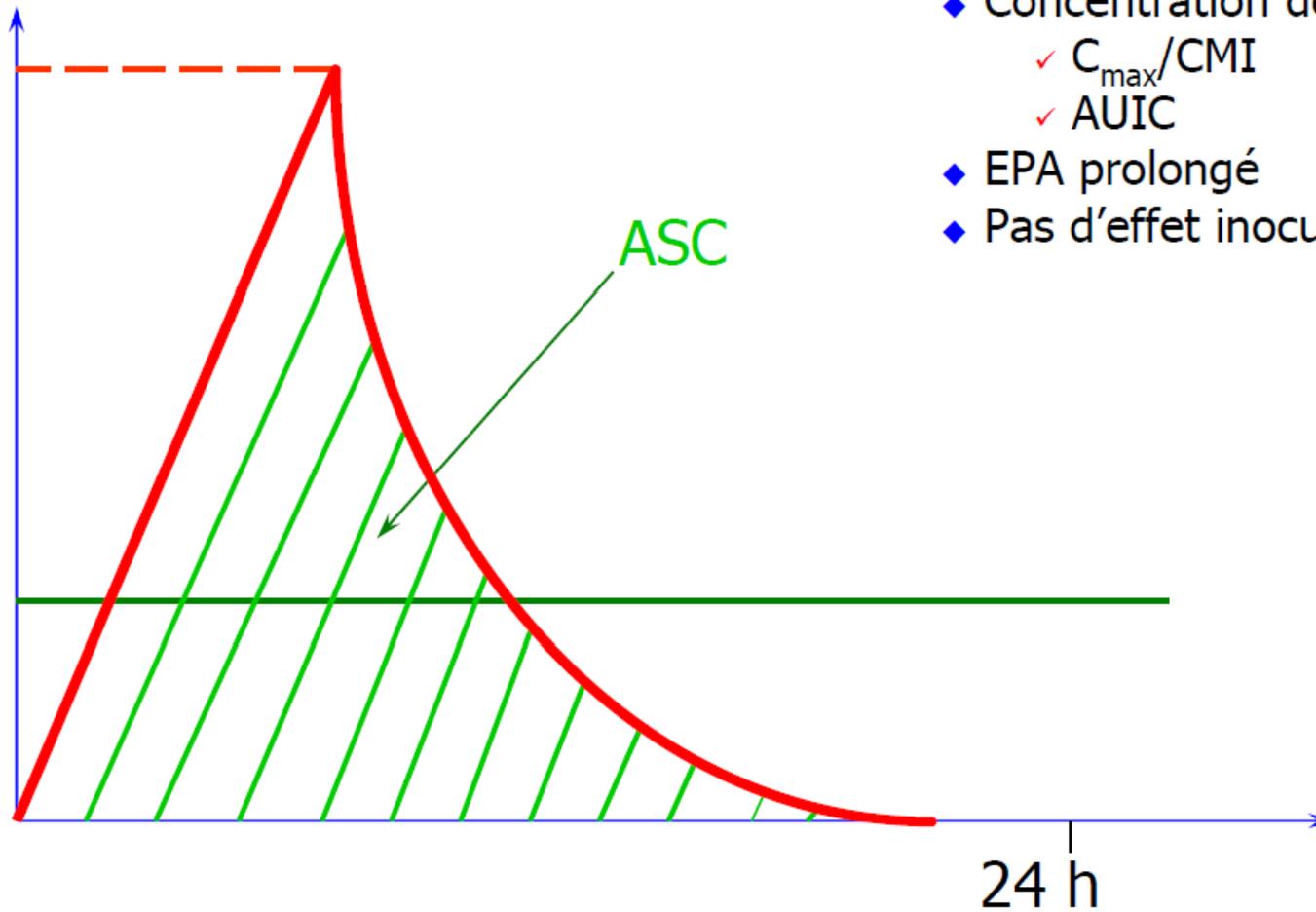
---

- Très polarisées, très hydrosolubles
- Elimination
  - Rénale
  - Pas de sécrétion biliaire ou digestive
- Faible Volume de distribution (0.3-0.4 L/kg)
- Demi-vie d'environ 2h



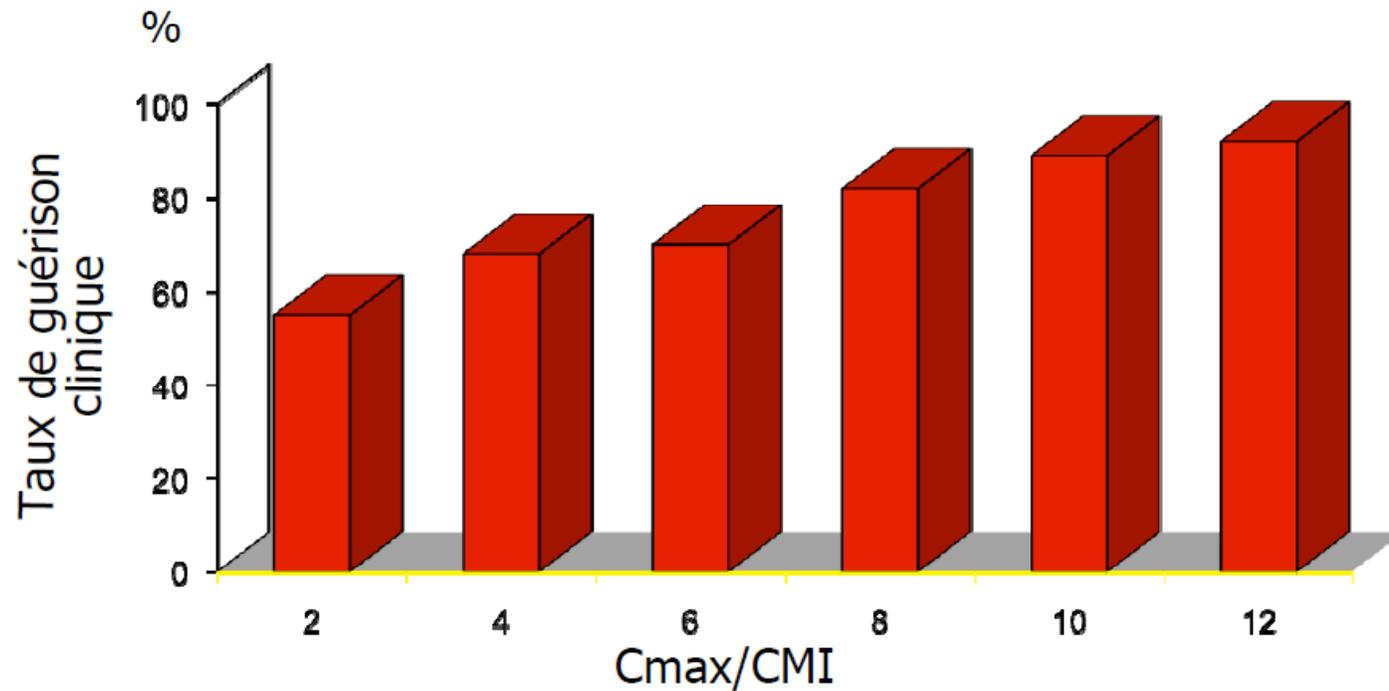
C max

CMI



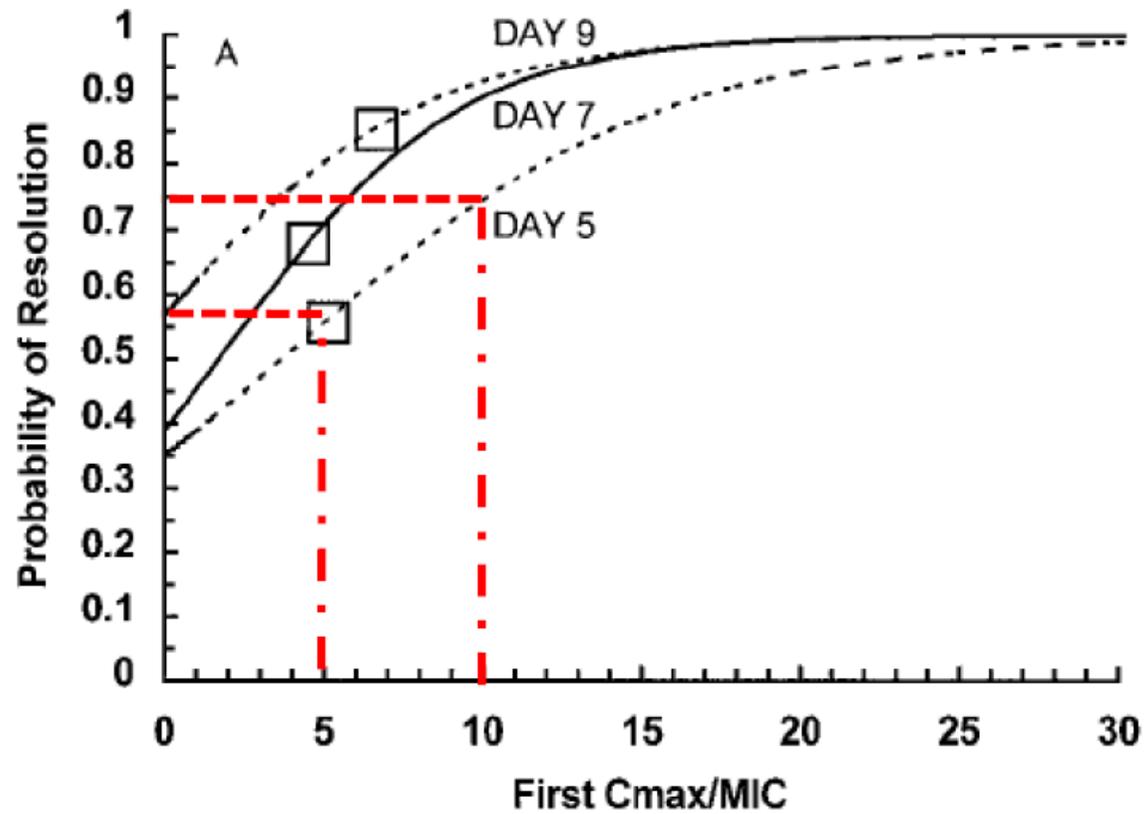
- ◆ Concentration dépendant
  - ✓  $C_{\max}/CMI$
  - ✓ AUIC
- ◆ EPA prolongé
- ◆ Pas d'effet inoculum

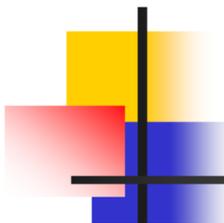
# Relation $C_{max}/CMI$ - Guérison clinique



Moore et al, JID 1987

## Importance de la première dose d'aminoside sur l'évolution clinique





# Résistance adaptative

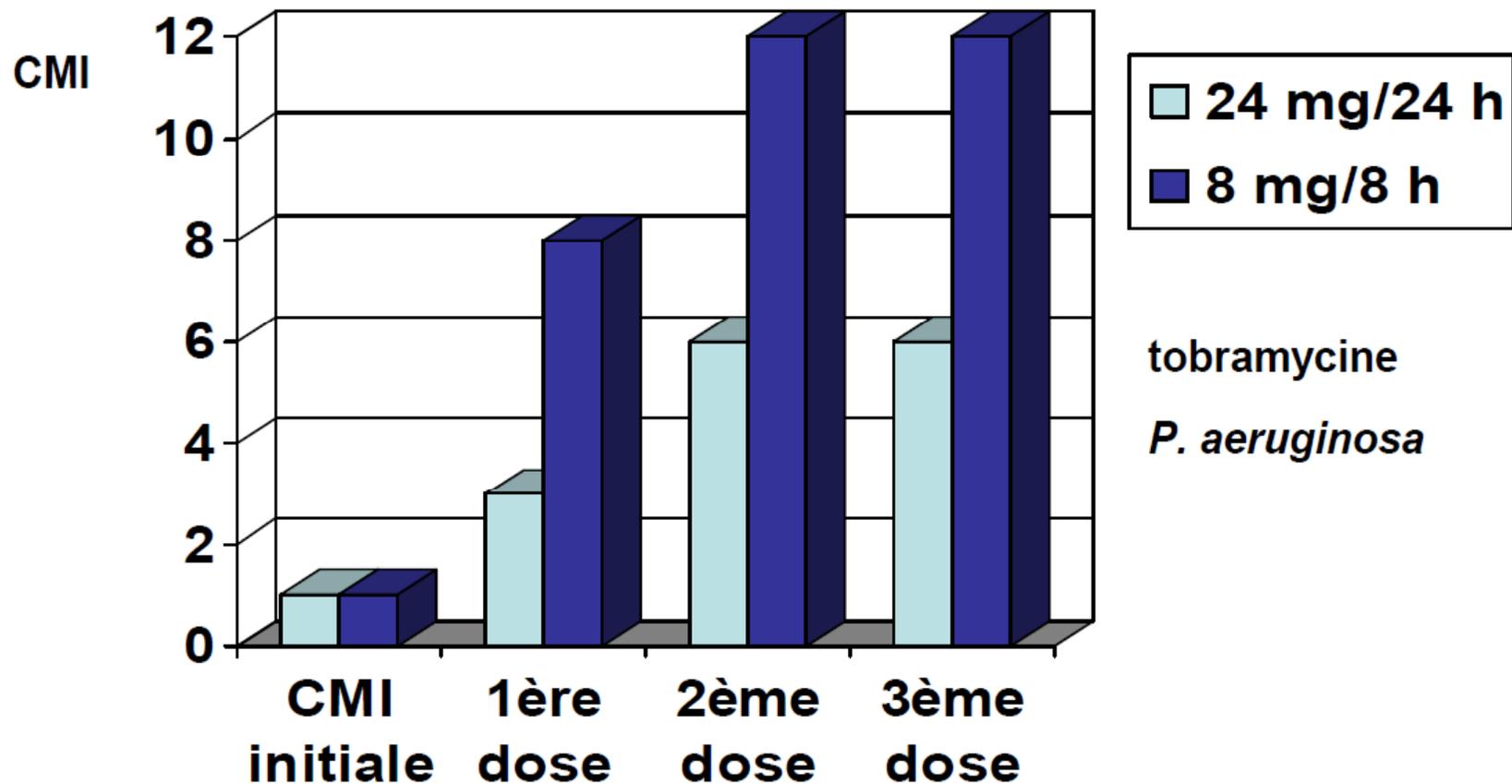
---

- Effet 1<sup>ère</sup> dose, 1<sup>ère</sup> exposition
  - Élévation régulière de la CMI de la population bactérienne sous l'action de l'administration répétée d'AG
  - Phénomène réversible de diminution de perméabilité de la bactérie aux AG
  - Entraîne une diminution de la bactéricidie et de la valeur de l'EPA



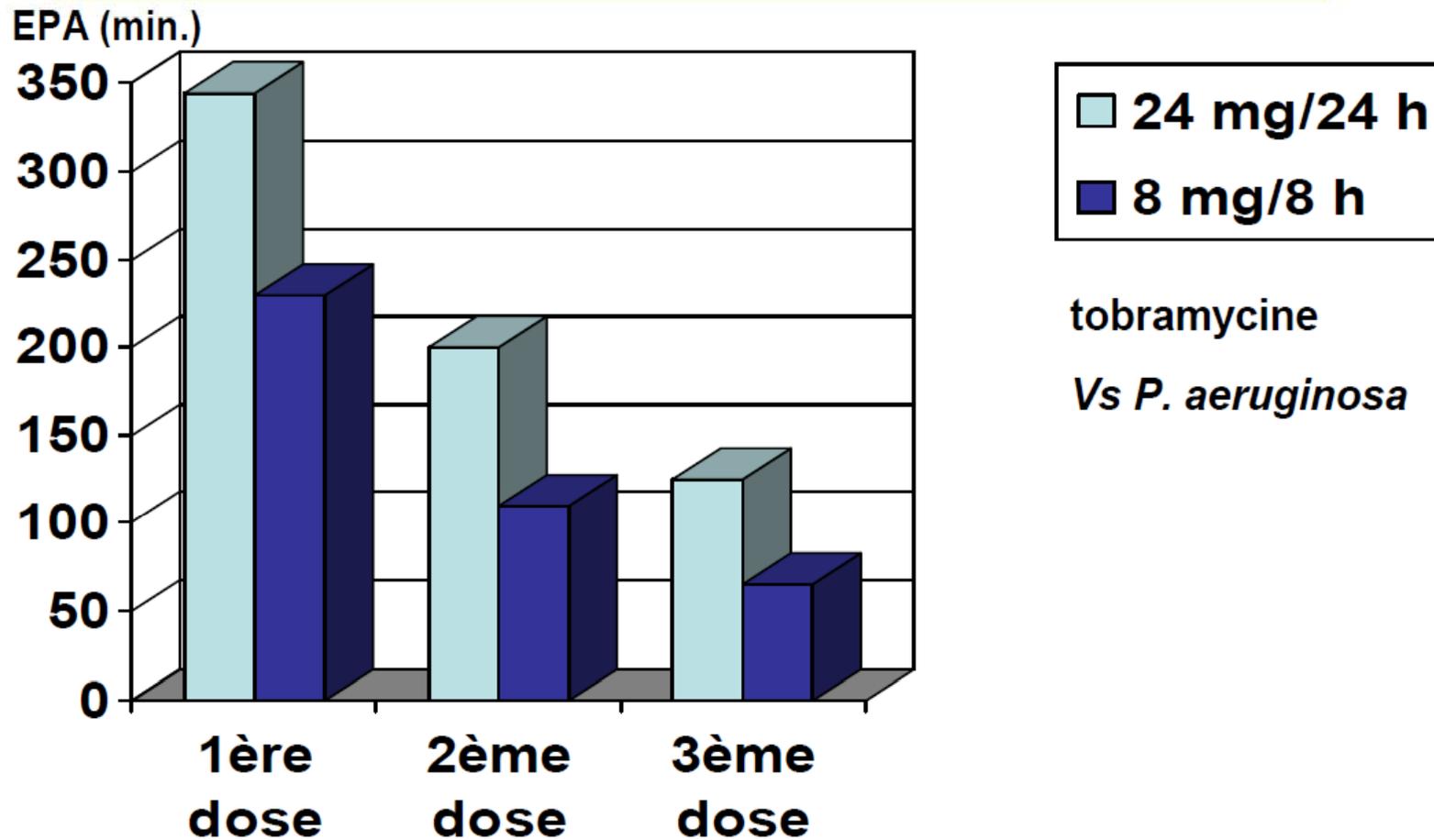
Gilleland (1988-9), Daikos (1990-1), Barclay (1990), Gould (1991)

# La résistance adaptative CMI. Modèle statique *in vitro*



D'après Karlowsky et al, JAC, 1994, 33, 937-42

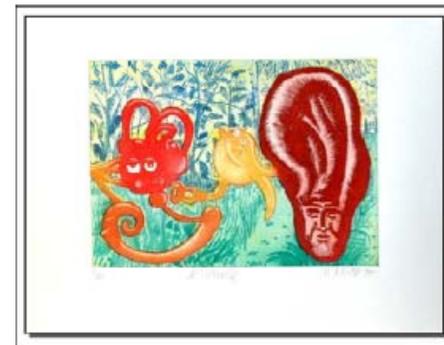
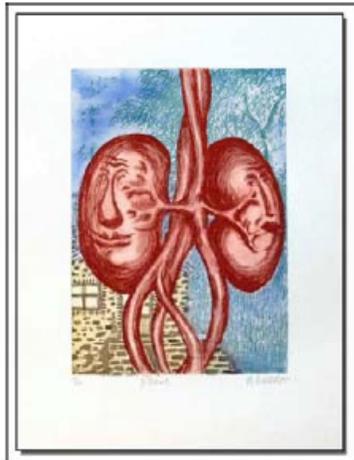
## La résistance adaptative EPA; modèle statique *in vitro*

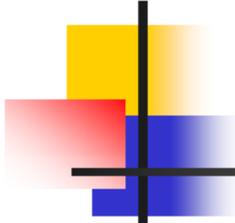


D'après Karlowsky et al, JAC, 1994, 33, 937-42

# Toxicité

- Durée > 5-7 jours
- Rénale
  - Toxicité indépendante de la  $C_{\max}$
- Auditiv et vestibulaire
  - Pas de preuve d'une corrélation à la  $C_{\max}$

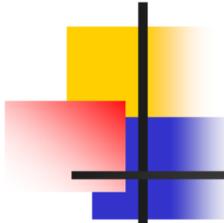




# Facteurs de risque de toxicité

---

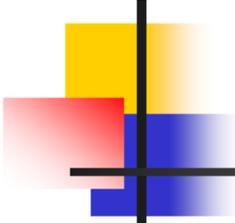
- Age > 75 ans
- Néphropathie préexistante ou concomitante
- Déshydratation, une hypoalbuminémie, une hypovolémie, les états de choc ou une insuffisance ventriculaire gauche,
- Association avec un traitement diurétique
- Associations
  - Néphrotoxiques: IEC, AINS, vancomycine, amphotéricine B, colimycine, ciclosporine, les produits de contraste iodés...
  - Ototoxiques: vancomycine, furosémide, cisplatine...
- Une cirrhose: grades B et C de Child-Pugh = contre-indication



# Indications

---

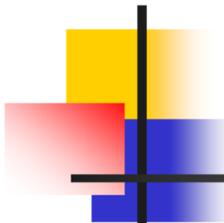
- Chocs septiques non documentés
- Traitements probabilistes des infections à risque
  - infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger
- Sujets à risque
  - co-morbidités, neutropénies si sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose
- Certaines infections urinaires
- Endocardites,
- Infections documentées ou suspectées à *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase, entérocoques, *S. viridans* et du groupe B.
- Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes*.



# Principes généraux

---

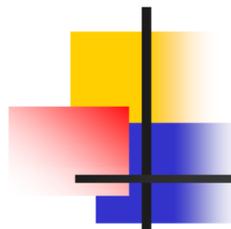
- Début Traitement (inoculum)
- Association
  - Synergie
  - Emergence de résistance
  - Spectre
- Durée < 5 jours
  - Arrêt dès 48-72h dans la majorité des cas



# Administration

---

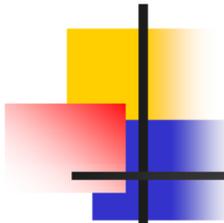
- Dose unique journalière (IV 30 minutes)
  - PkPd
  - Gradient tissulaire
  - Toxicité comparable voire inférieure (saturation de la mégaline)
  - Emergence de résistance



# Posologie

	<b>Standard</b>	<b>Situations particulières*</b>
Genta, Tobra, Netil	3-5 mg/kg/j	7-8 mg/kg/j
Amika	15-20 mg/kg/j	25-30 mg/kg/j

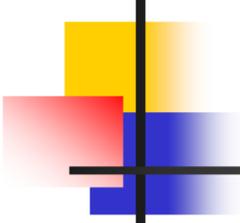
\* Patient sévère ou CMI élevée



# Surveillance

- Durée < 3 jours
  - Aucun dosage même si insuffisance rénale
- Patient sévère
  - Dosage du 1<sup>er</sup> pic plasmatique
- Durée > 5 jours
  - Dosage de résiduelle après 48h puis deux fois/semaine
  - Surveillance fonction rénale

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
Genta, Tobra, Netil	30-40	<0.5
Amika	60-80	<2.5



# Modalités selon le terrain

---

- Insuffisance rénale
  - La posologie de la première injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale
  - S'il est décidé de faire plusieurs injections, toutes les réinjections sont faites avec la même posologie que celle de la 1<sup>ère</sup> injection
- Obésité
  - Poids corrigé = poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale (Surcharge pondérale = poids total – poids idéal)