

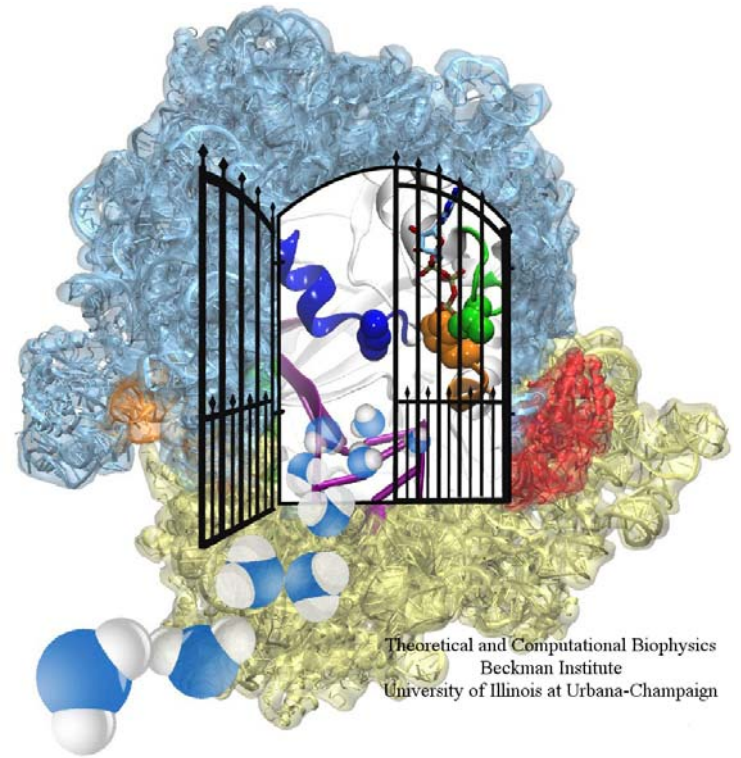
Mise au point sur le bon usage des
aminosides administrés par voie injectable :
gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

B. Guery/R. Gauzit
Groupe de Travail SPILF/AFSSAPS



Aminosides

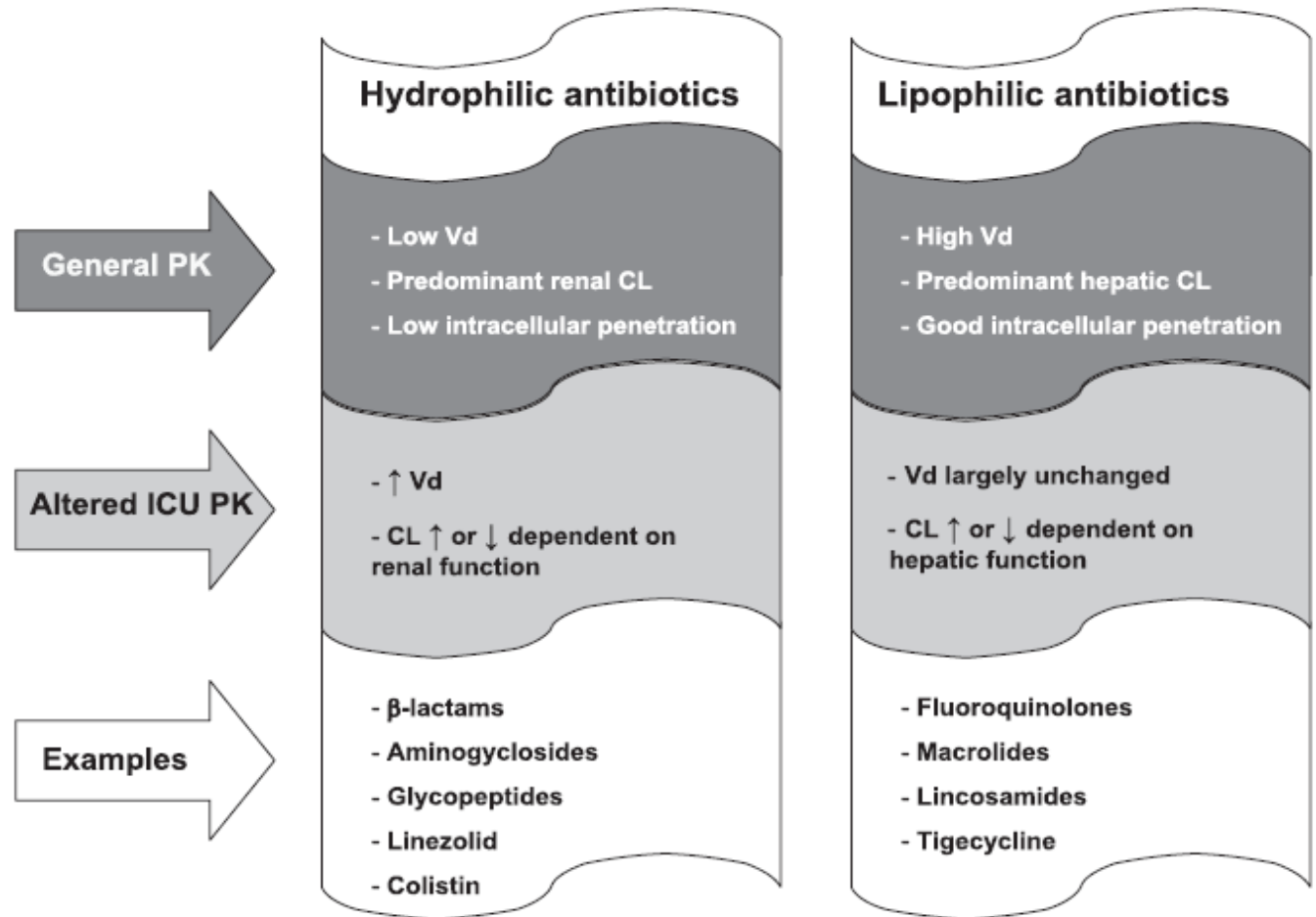
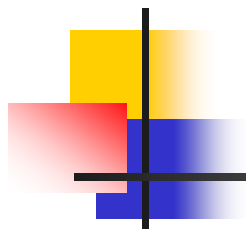
- Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome
- Inhibition de la synthèse protéique
- Large spectre, bactéricides





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



Pharmacokinetic parameters in hypo- and hyperdynamic septic patients and a control group. Values are given as mean±SD. From Tang et al. (17).

	V_d (l/kg)	k_e (h ⁻¹)
Hyperdynamic patients (n=52)	0.48±0.2	0.09±0.1
Hypodynamic patients (n=25)	0.32±0.15	0.13±0.08
Control group (n=27)	0.29±0.11	0.24±0.06

V_d: volume distribution

K_e: Constante d'élimination

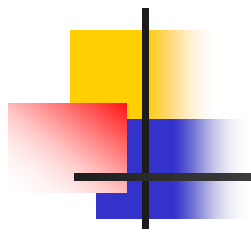
Tang et al, Acta Anest 1999

Variation of pharmacokinetic parameters with severity of disease in critically ill patients, n=40. The clinical condition of the patients improved from day 2 to day 7. Values are given as mean±SD. From Triginer et al. (18).

	Day 2	Day 7	Level of significance
V_d (l/kg)	0.43±0.12	0.29±0.17	$P<0.001$
$T_{1/2}$ (h)	4.3±2.0	3.2±0.71	$P<0.05$
Cl (l/kg/h)	0.07±0.02	0.05±0.01	ns

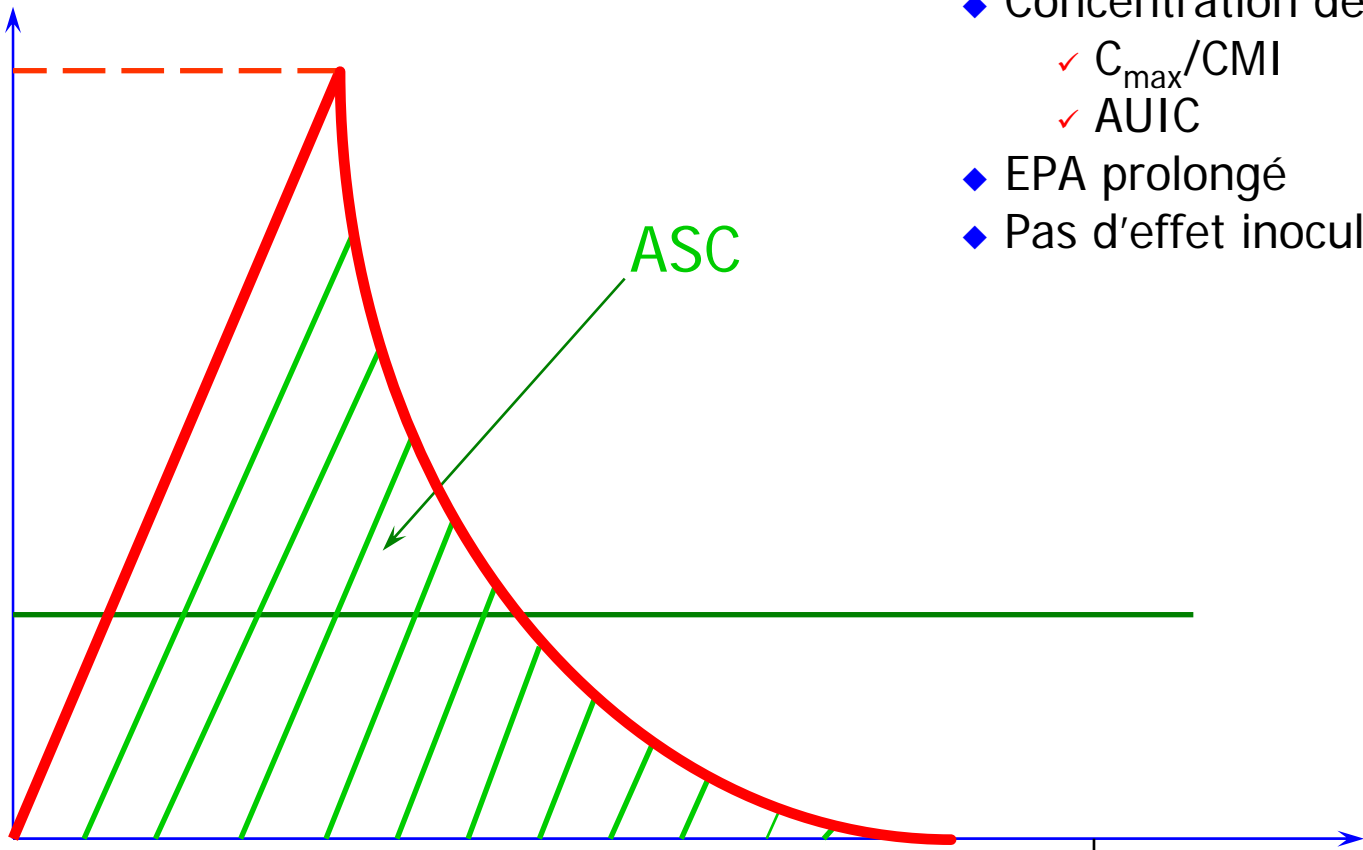
Triginer et al, Int Care Med 1990





C max

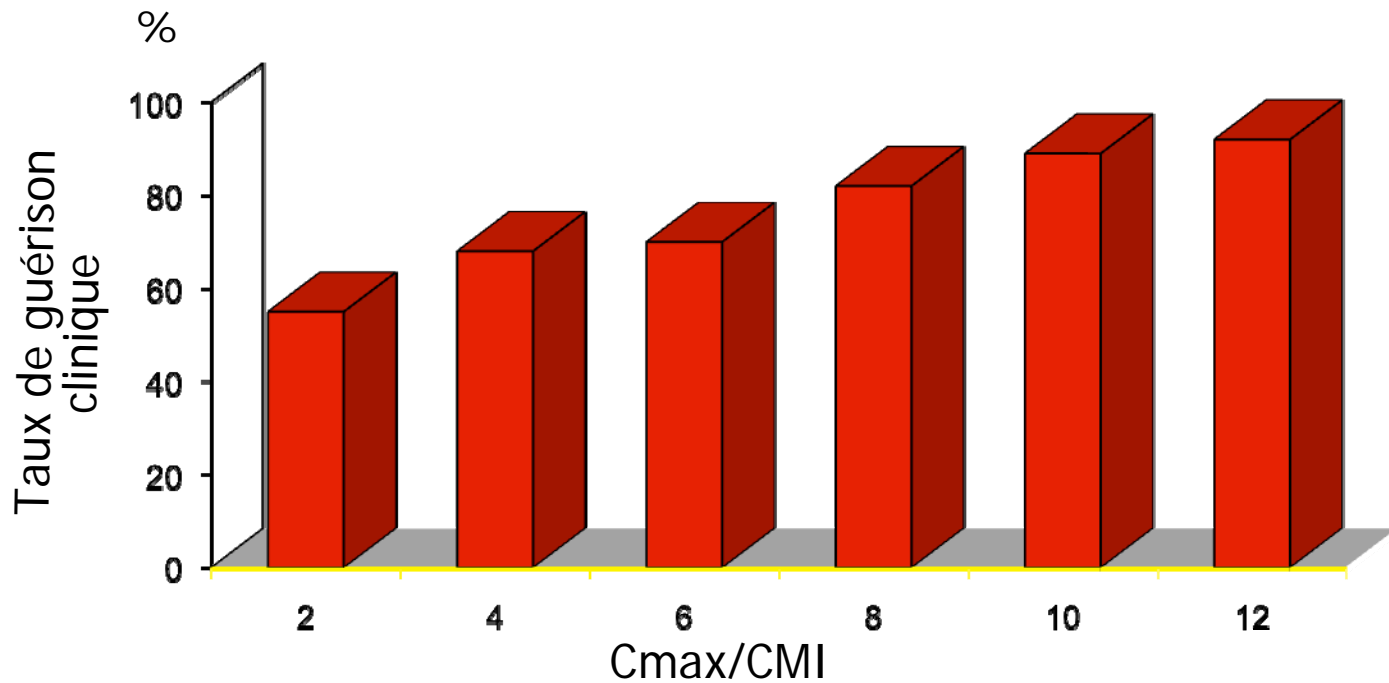
CMI



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



Relation C_{\max}/CMI - Guérison clinique



Antibiotic therapy for severe bacterial infections: correlation between the inhibitory quotient and outcome

Teresa Spanu^{a,*}, Rosaria Santangelo^a, Felicita Andreotti^b, Giuliana Lo Cascio^a,
Giuseppe Velardi^a, Giovanni Fadda^a

290 infections sévères

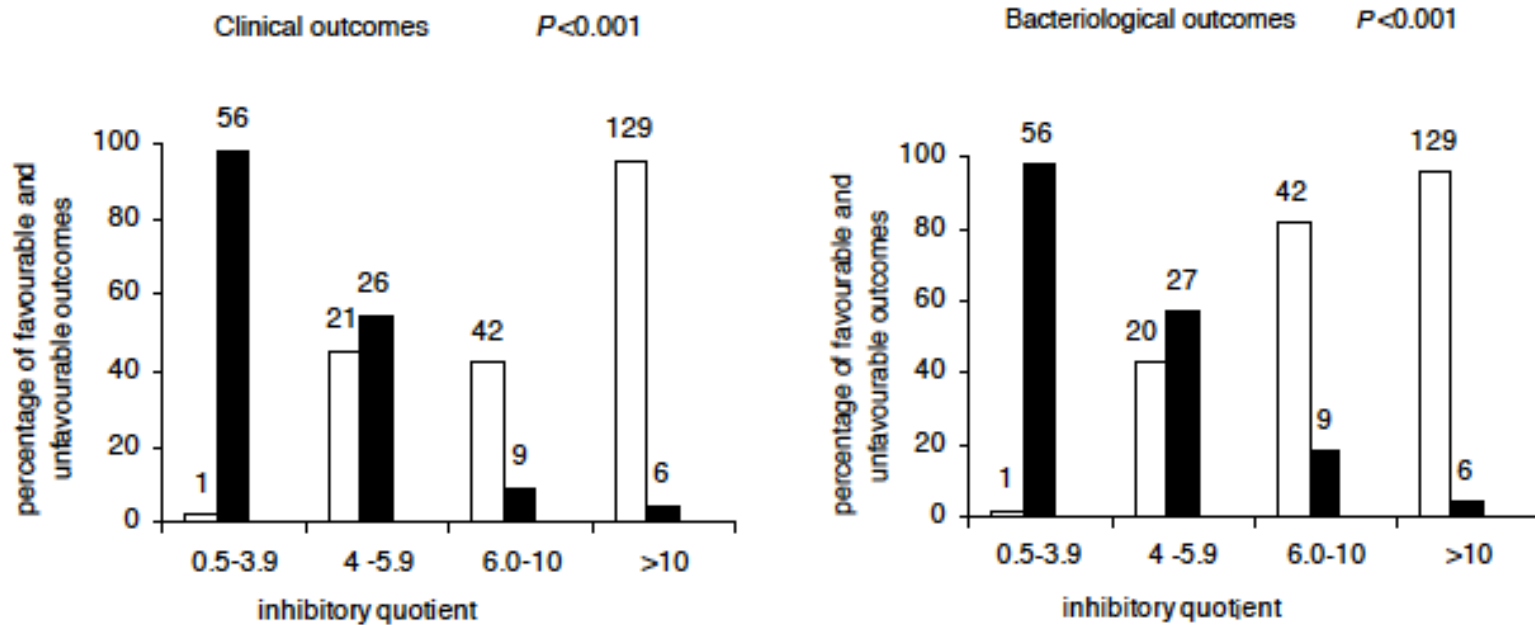
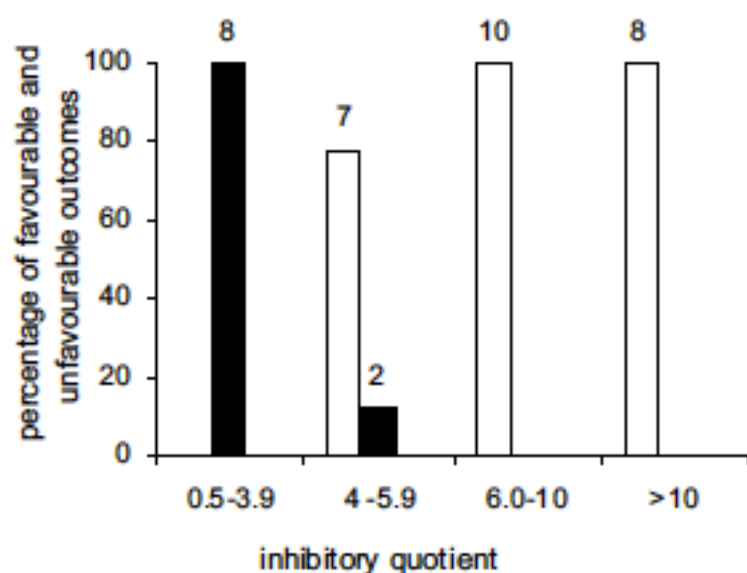


Fig. 1. Frequency distribution of favourable (□) and unfavourable (■) clinical and bacteriological outcomes vs. IQ. The number above each bar indicates the number of infections and the number of infecting organisms. *P*-values are derived from the univariate analysis.

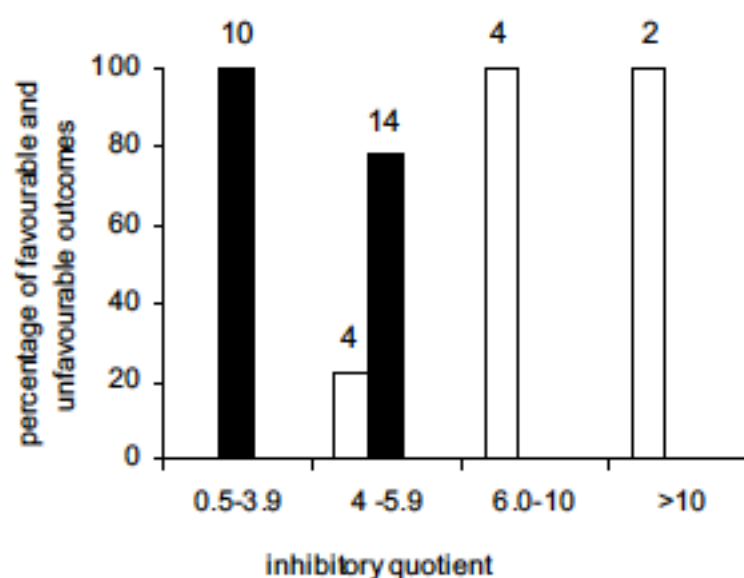
Antibiotic therapy for severe bacterial infections: correlation between the inhibitory quotient and outcome

Teresa Spanu^{a,*}, Rosaria Santangelo^a, Felicita Andreotti^b, Giuliana Lo Cascio^a,
Giuseppe Velardi^a, Giovanni Fadda^a

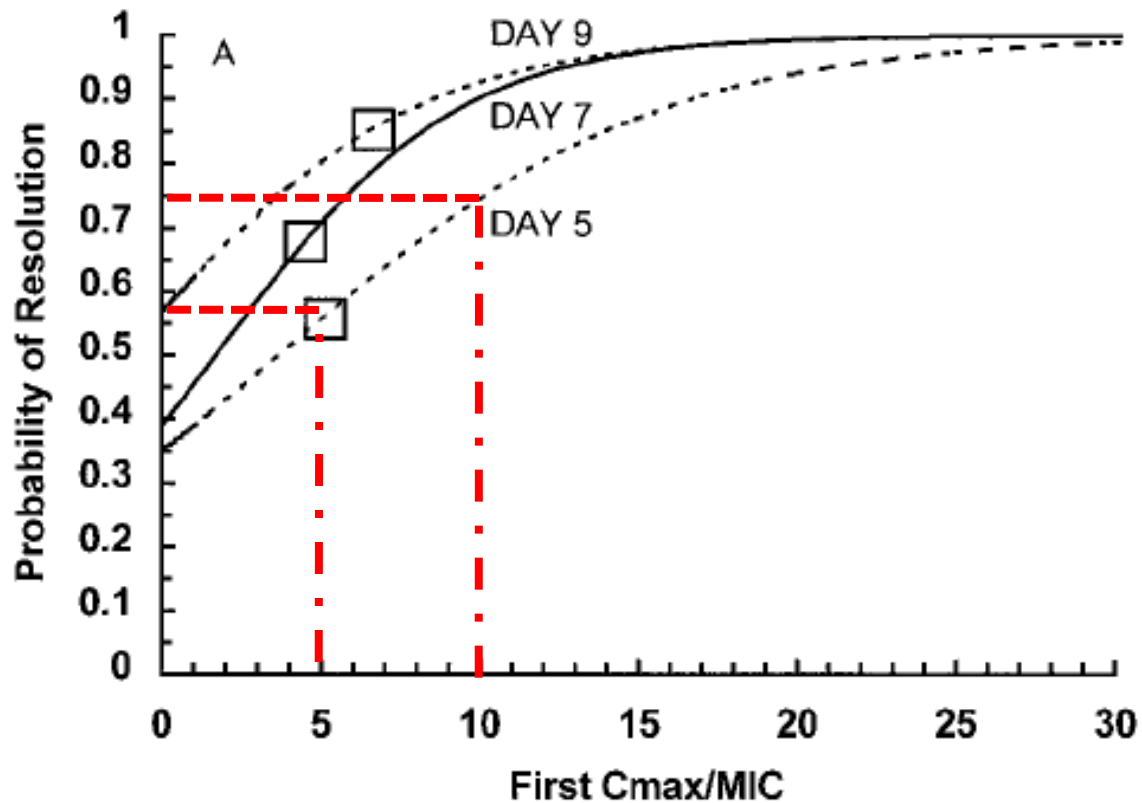
Community-acquired pneumonia P=0.063



Ventilator-associated pneumonia P=0.013




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





Effet inoculum

- Élévation franche de la CMI quand la densité bactérienne augmente
 - Collection : 10^9 bact/mL Atbg : 10^5 bact
- +++
- +
- G1 : cefotax, pipéra
 - G2 : Ticar, cefta, quinolones, cefépime
 - G3 : Imipénème, aminosides
- 

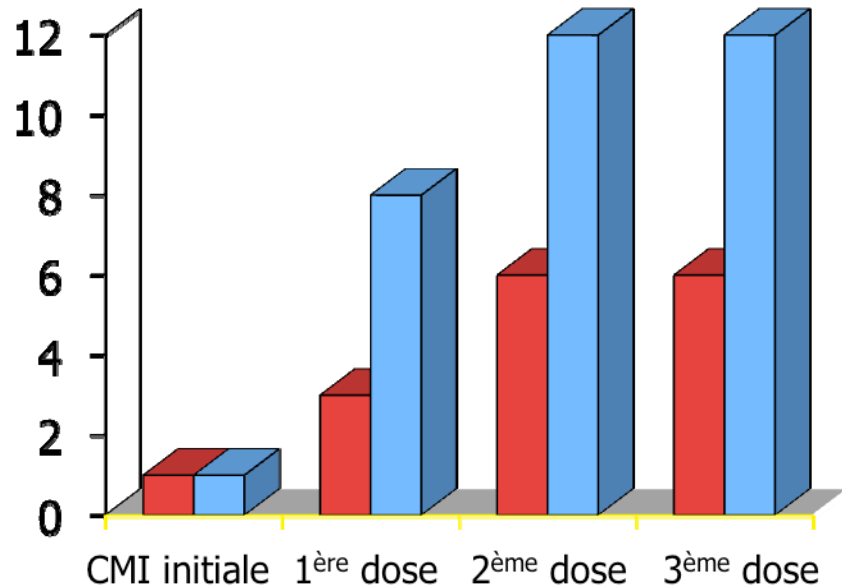


Résistance adaptative

- Effet 1^{ère} dose, 1^{ère} exposition

Résistance adaptative

CMI



■ 24 mg/24 h

■ 8 mg/8 h

- Tobramycine

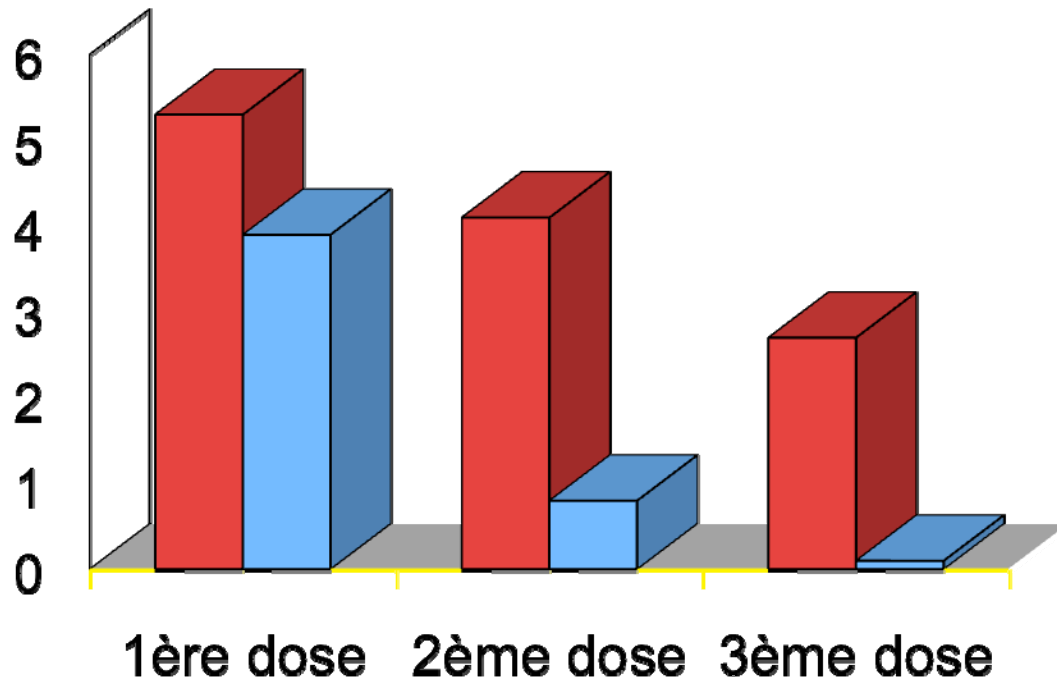
- *P. aeruginosa*

- Contact = 2h



Résistance adaptative

log₁₀ CFU/ml



■ 24 mg/24 h

■ 8 mg/8 h

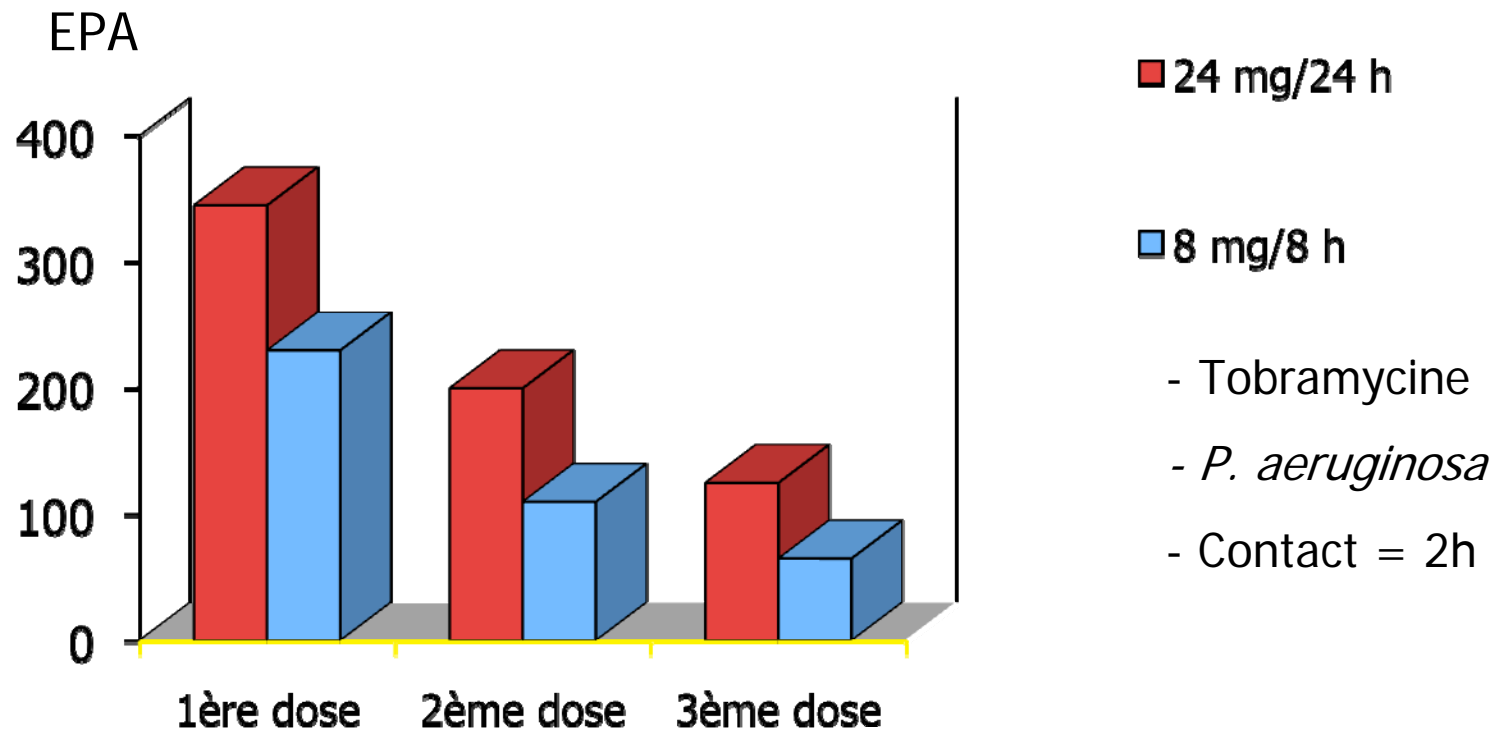
- Tobramycine

- *P. aeruginosa*

- Contact = 2h

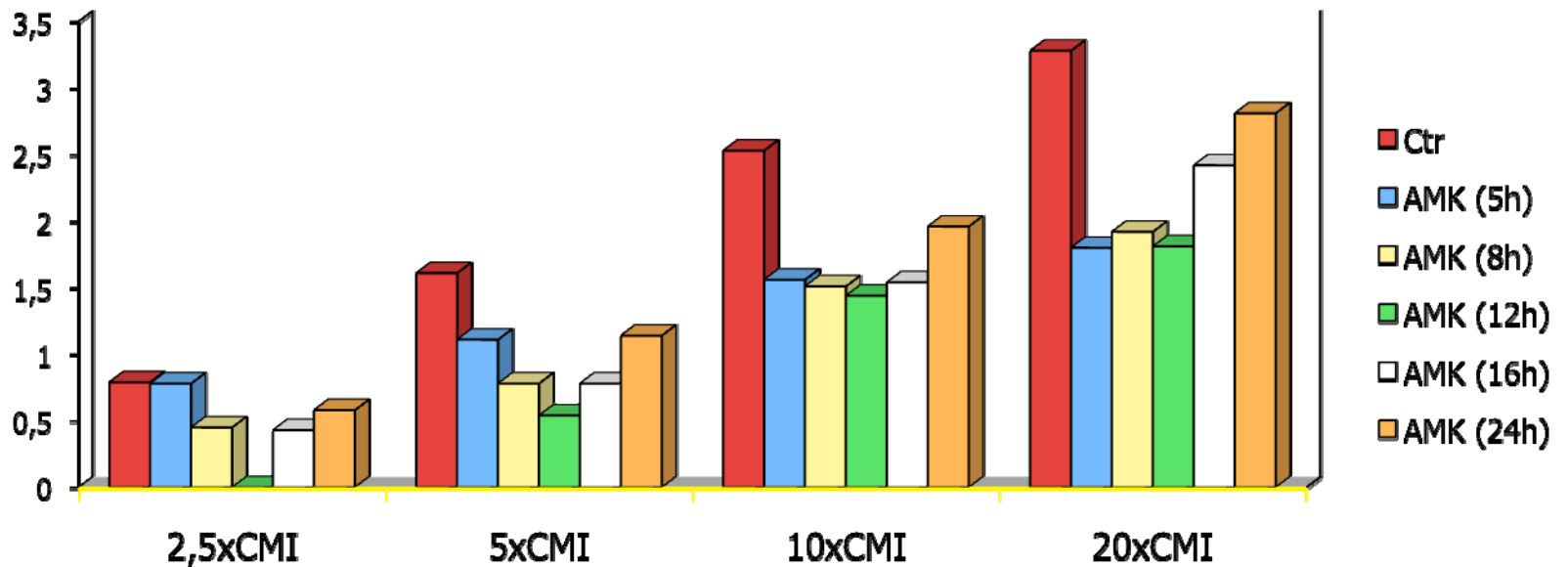


Résistance adaptative



Résistance adaptative

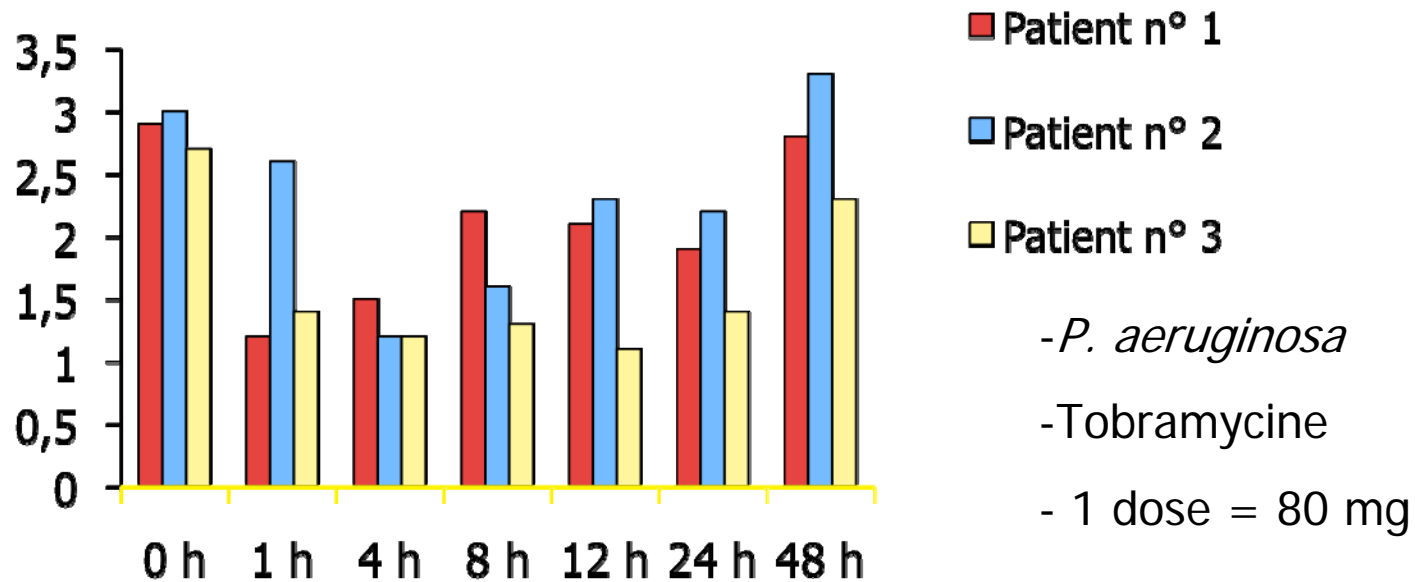
$\Delta \log \text{CFU/ml/90min}$



AMK in vivo : 80 mg/kg

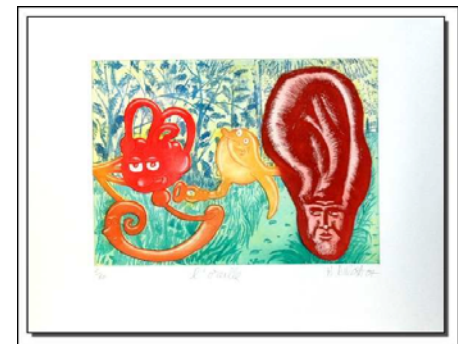
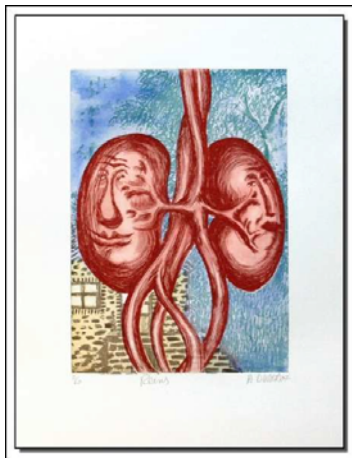
Résistance adaptative

Bactéricidie (\log_{10} CFU/ml)



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

	Standard	Situations particulières *
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^{er} 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^{ère} injection
- Obésité
 - Poids corrigé = poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale (Surcharge pondérale = poids total – poids idéal)

