

# **PLACE DES AMINOSIDES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN 1997**

O. Mimos, A. Edouard, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France.

## **INTRODUCTION**

Les aminosides sont des antibiotiques dont la bactéricidie est rapide, intense et peu sensible à l'inoculum bactérien. Cinquante ans après l'utilisation du premier d'entre eux, la streptomycine, cinq aminosides restent utilisés à l'hôpital : deux naturels, la gentamicine et la tobramycine, et trois semi-synthétiques, la netilmicine, l'amikacine et l'isépamicine. Malgré la toxicité bien connue des molécules et l'augmentation de résistance des bactéries hospitalières à ces antibiotiques, les aminosides gardent une place dans le traitement des infections nosocomiales en raison de la possibilité d'une administration unique quotidienne et de l'évaluation des bénéfices d'une association avec une bêta-lactamine.

## **1. RAPPEL PHARMACOLOGIQUE**

### **1. 1. SPECTRE**

Le spectre antibactérien des aminosides est large [1]. La gentamicine et la netilmicine ont une meilleure activité sur les bactéries à Gram positif, l'amikacine et l'isépamicine sur les bactéries à Gram négatif, et la tobramycine contre

*Pseudomonas aeruginosa*. Parmi les bactéries à Gram positif, les staphylocoques méticilline-résistants sont habituellement résistants aux aminosides et le genre *Enterococcus* présente une résistance naturelle de bas niveau. Parmi les bactéries à Gram négatif, les *Pseudomonas non-aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia* sont peu sensibles aux aminosides. Enfin, les bactéries anaérobies strictes sont naturellement résistantes aux aminosides, en raison d'un défaut de pénétration de l'antibiotique dans les micro-organismes.

### 1.2. PHARMACOCINETIQUE

Les caractéristiques des différents aminosides sont similaires [1, 2]. Ils ne sont pas (ou peu) absorbés par voie entérale et ne sont pas métabolisés dans l'organisme. Leur diffusion extravasculaire est faible, avec un volume de distribution moyen de 0,25 l/kg. Leur pénétration intracellulaire est lente par endocytose, mais la concentration d'antibiotique actif présent dans les lysosomes peut atteindre 10 à 20 fois celle du milieu extracellulaire. Leur élimination se fait essentiellement par voie rénale sous forme active avec une demi-vie d'élimination moyenne de 2 heures.

Une importante variabilité inter- et intra-individuelle caractérise ces paramètres pharmacocinétiques, justifiant une surveillance rapprochée de la concentration sérique des aminosides, en particulier au cours des traitements prolongés [1, 2].

Le passage de la membrane cytoplasmique d'une bactérie par un aminoside est un phénomène actif dont l'énergie est fournie par la chaîne d'oxydoréduction et qui dépend également d'un gradient protonique électrochimique. L'acidité et l'hypoxie des tissus infectés, comme la richesse calcique ou magnésienne des os entravent la pénétration cellulaire des aminosides [1, 2].

### 1.3. PHARMOCODYNAMIE

La bactéricidie des aminosides est concentration-dépendante [1, 2] : la réduction de l'inoculum bactérien est proportionnelle à la concentration de l'antibiotique. Ainsi, la bactéricidie est corrélée avec le pic sérique et l'aire sous la courbe de la concentration sérique au-dessus de la CMI. Une valeur élevée de ces deux paramètres prédit une bonne efficacité thérapeutique. Contrairement aux fluoroquinolones, la réduction rapide de l'inoculum bactérien ne s'accompagne pas d'une augmentation significative de l'endotoxémie [3]. De plus, par leurs propriétés neutralisantes de l'endotoxine, les aminosides en association avec une bêta-lactamine diminue l'endotoxémie observée au cours d'un traitement par la seule bêta-lactamine [3].

Les aminosides ont un effet post-antibiotique majeur [1, 2] : c'est à dire qu'aucune recroissance bactérienne n'apparaît lorsque les concentrations sérique et tissulaire de l'antibiotique sont inférieures à la CMI du germe après les pics observés au décours de l'injection. La durée de l'effet post-antibiotique dépend de la concentration de l'aminoside et de son temps d'exposition avec la bactérie ; cette durée est supérieure *in vivo* par rapport à l'étude *in vitro*, en raison de la présence

des leucocytes et de concentrations sub-inhibitrices (concentrations en deçà de la CMI du germe considéré) de l'antibiotique. *In vitro*, elle varie de 0,5 à 4 heures pour le staphylocoque et de 2 à 7 heures pour les entérobactéries et *Pseudomonas*.

Enfin, les aminosides ne sont pas (ou peu) sensibles à l'effet inoculum [1, 2] : c'est à dire que leur efficacité, affirmée *in vitro* par la détermination de la CMI en utilisant un inoculum faible ( $10^4$  à  $10^5$  UFC/mL), reste inchangée *in vivo* face à un inoculum de grande taille ( $>10^7$  UFC/mL).

Un phénomène de résistance adaptative a été rapporté avec certaines bactéries : après un premier contact avec un aminoside, certaines souches deviennent moins sensibles à une deuxième dose d'antibiotique ; ce phénomène s'expliquerait par une modification des capacités de transport de l'aminoside avec réduction des concentrations au site d'action. Cette résistance disparaît en plusieurs heures après l'élimination de l'antibiotique du milieu [1, 2].

#### 1.4. TOXICITE

La toxicité des aminosides est essentiellement rénale et cochléo-vestibulaire [1, 2]. Elle est liée à l'accumulation préférentielle des aminosides au niveau des cellules du tubule rénal proximal et de l'oreille interne ; la demi-vie d'élimination des aminosides dans ces compartiments est de 100 à 200 fois supérieure à la demi-vie sérique. Au niveau rénal, les aminosides s'accumulent dans les lysosomes, entraînant progressivement des perturbations fonctionnelles, puis une nécrose cellulaire lorsqu'une concentration intracellulaire critique de l'antibiotique est atteinte. La néphrotoxicité peut être réversible : une régénération est possible car les cellules basales sont préservées. En fonction de leur facilité à pénétrer dans la cellule tubulaire, la néphrotoxicité est variable selon l'aminoside, avec par ordre croissant : l'isépamicine, l'amikacine, la tobramycine, la netilmicine et la gentamicine. Au niveau de l'oreille interne, les lésions de l'appareil vestibulaire sont réversibles, alors que celles de l'appareil cochléaire sont irréversibles et provoquent des surdités définitives et inappareillables. L'incidence de ces handicaps est difficile à estimer car ils peuvent apparaître au décours d'un traitement ou à distance de son interruption.

## 2. UTILISATION HOSPITALIERE DES AMINOSIDES

Les infections nosocomiales se différencient des infections communautaires sur plusieurs points :

- Les germes hospitaliers sont spontanément résistants à de nombreux antibiotiques.
- La sélection de mutants résistants induite par l'utilisation d'une antibiothérapie est plus fréquente.
- Les infections peuvent être pluri-microbiennes.
- Elles surviennent chez des patients aux défenses immunitaires et aux fonctions hépatique ou rénale altérées.

- Leur mortalité apparaît plus élevée.

Par leurs qualités pharmacodynamiques et leur faible coût, les aminosides font souvent partie du traitement des infections nosocomiales. Exceptionnellement prescrits en monothérapie (en raison du risque toxique lors d'une administration prolongée), les aminosides sont essentiellement utilisées en association avec une bêta-lactamine (ou parfois une fluoroquinolone), et seulement durant les premiers jours de traitement. Toutes les voies et tous les rythmes d'injections des aminosides ont été proposés. L'administration en dose unique journalière par voie intraveineuse semble la meilleure modalité et quatre arguments plaident en sa faveur [2] :

1. Sur le plan bactériologique, le pic obtenu au décours d'une dose unique journalière est plus élevé, conduisant à une bactéricidie plus importante. L'effet post-antibiotique est prolongé. Le risque d'émergence de mutants résistants aux aminosides est diminué par un pic sérique nettement supérieur à la CMI des bactéries. Le risque de résistance adaptative est atténué par l'allongement de la durée entre deux administrations de l'aminoside.
2. Sur le plan pharmacologique, la dose unique journalière pallie les risques de sous-dosage majorés par les conséquences des syndromes inflammatoires. Cette dose compense en effet l'augmentation du volume de distribution des médicaments et favorise la diffusion tissulaire contre le gradient électrochimique [4].
3. Sur le plan toxicologique, la disproportion entre la quantité d'aminoside et les possibilités de captation par les organes cibles expliquent une faible pénétration après dose unique journalière car les hautes concentrations sont brèves alors que des concentrations adaptés aux possibilités de captation persistent longtemps après injections multiples.
4. Sur le plan économique, la dose unique journalière diminue la charge en soins et la quantité de matériel consommable.

Deux méta-analyses récentes ont confirmé l'intérêt de l'administration des aminosides en dose unique journalière ; dans ces deux études, l'utilisation de ce mode d'administration était au moins aussi efficace que les injections multiples, et le risque de toxicité rénale était moindre [5, 6]. Il n'existe pas encore de consensus sur les modalités d'administration des aminosides lorsque la dose unique journalière est choisie. Nous proposons que l'aminoside soit administré sous forme d'une perfusion continue de 30 minutes (voir 15 minutes) à la posologie initiale de 6 mg/kg pour la gentamicine, la tobramycine et la netilmicine, et de 20 mg/kg pour l'amikacine et l'isépamicine. Les posologies suivantes seront adaptées, afin d'obtenir une concentration au pic (i.e., 60 minutes après le début de la perfusion de l'aminoside) 25 mg/L pour les premiers et 60 mg/L pour les seconds, et à la vallée (i.e., juste avant l'administration de la dose suivante) < 1 mg/L pour les premiers et < 2 mg/L pour les seconds.

L'administration des aminosides au niveau respiratoire par aérosolisation pour le traitement des infections pulmonaires paraît prometteuse ; à concentration sérique

identique, elle permettrait des concentrations pulmonaires beaucoup plus importante que la voie systémique ; en d'autres termes, cette voie permettrait d'augmenter l'efficacité de l'antibiotique tout en diminuant sa toxicité. Malheureusement, il n'existe pas suffisamment de données cliniques d'efficacité ou de tolérance de cette voie pour être actuellement préconisée [7].

Les aminosides sont essentiellement utilisées en association avec une bêta-lactamine et seulement durant les premiers jours de traitement. L'intérêt de cette association peut répondre à un ou plusieurs des objectifs suivants :

- Elargir le spectre anti-microbien.
- Obtenir un effet synergique.
- Prévenir la sélection de mutants résistants
- Raccourcir la durée du traitement antibiotique.

Peu de données cliniques permettent d'apporter une réponse franche à ces questions. De plus, ces études n'utilisent pas toujours l'aminoside le plus efficace et/ou à la bonne posologie.

## 2.1. ELARGIR LE SPECTRE ANTI-MICROBIEN

C'est probablement la justification la plus fréquente avancée par le clinicien pour justifier l'association de deux antibiotiques. Le caractère pluri-microbien de certaines infections nosocomiales (comme les pneumopathies ou les péritonites) est un argument pour l'association. Néanmoins, certaines nouvelles bêta-lactamines (céphalosporines de troisième et quatrième générations, uréido-pénicillines associées à un inhibiteur de bêta-lactamases et carbapénèmes) et les fluoroquinolones ont un spectre très large. En pratique, l'utilisation d'une bithérapie est difficilement contestable dans le traitement empirique d'une infection grave engageant le pronostic vital à court terme ou d'une infection possiblement pluri-microbienne. Cette attitude doit être rediscutée au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire après identification de ou des bactéries responsables de l'infection et détermination de leur profil de sensibilité.

## 2.2. OBTENIR UN EFFET SYNERGIQUE

Il s'agit également d'une indication fréquente d'association d'antibiotiques.

Expérimentalement, les bêta-lactamines favorisent l'action des aminosides vis à vis des cocci à Gram positif, les premiers favorisant la pénétration intra-bactérienne des seconds en altérant la paroi du micro-organisme. C'est le cas des entérocoques envers lesquels l'association des deux molécules permet une bactéricidie rapide et marquée alors que les bêta-lactamines ne sont que bactériostatiques et qu'il existe une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides par défaut de pénétration. Un tel effet synergique a également été constaté avec l'association aminoside-glycopeptide [8]. La bithérapie est indispensable pendant toute la durée du traitement des endocardites à entérocoques pour éviter l'administration d'une seule bêta-lactamine bactériostatique. Vis à vis des bacilles à Gram négatif, les aminosides réduisent l'inoculum bactérien par leur vitesse de bactéricidie au cours

des six premières heures. Ils facilitent l'action des bêta-lactamines qui inhibent la recroissance bactérienne secondaire lorsque la concentration des aminosides est infrathérapeutique [9]. Inversement, les bêta-lactamines peuvent partiellement rétablir l'activité des aminosides en milieu acide ou hypoxique.

Cliniquement, plusieurs études permettent de supporter cet effet synergique de la bithérapie bêta-lactamine aminoside. Ainsi, une étude prospective (230 patients) a montré une mortalité plus élevée chez les patients présentant une septicémie à *Klebsiella* et traités par monothérapie [10]. Une étude rétrospective (200 patients) a confirmé cette surmortalité des patients présentant une infection bactériémique à *Pseudomonas aeruginosa* et recevant une monothérapie (47 % vs 27 %) [11], en particulier lorsque les malades étaient traités dans le cadre d'une infection nosocomiale, présentaient un état de choc et/ou nécessitaient la ventilation mécanique. Une étude prospective a démenti ce bénéfice (bithérapie imipénème-nétilmicine vs monothérapie imipénème) [12] chez des patients présentant une pathologie de gravité moyenne (66 % des patients hospitalisés en unités de soins intensifs, moins de 50 % de patients sous ventilation mécanique, et 80 % de succès thérapeutique) et recevant l'aminoside dans des conditions inadéquates (4 mg/kg en deux prises quotidiennes).

### 2. 3. PREVENIR LA SELECTION DE MUTANTS RESISTANTS

Une monothérapie antibiotique peut favoriser l'émergence de certaines espèces bactériennes en cas d'inoculum volumineux et conduire à un échec thérapeutique. C'est les cas [13] :

- De la rifampicine, de la fosfomycine, de l'acide fusidique et des fluoroquinolones avec *Staphylococcus aureus*.
- Des bêta-lactamines et des fluoroquinolones avec les bacilles à Gram négatif naturellement producteur de céphalosporinase chromosomique inductible (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia* ou *Morganella*).
- Des fluoroquinolones avec les entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique.

Dans ces circonstances, une bithérapie faisant appel à un aminoside est défendue au cours des premiers jours de traitement par des arguments expérimentaux *in vitro* et *in vivo* chez l'animal [14].

Cliniquement, la réduction de fréquence d'émergence de mutants résistants par une bithérapie n'est pas clairement démontré. Elle existe au décours de la comparaison d'une bithérapie carboxypénicilline-aminoside versus piperacilline en monothérapie [15]. Elle n'existe pas lors du traitement d'infections à *Pseudomonas* par la bithérapie imipénème-netilmicine avec les limitations précédemment évoquées et lors du traitement d'infections à *Enterobacter cloacae* par une bithérapie céphalosporine de troisième génération-aminoside [12, 16].

#### 2.4. RACCOURCIR LA DUREE DU TRAITEMENT

Le choix d'une durée de traitement antibiotique des infections nosocomiales est empirique. La prolongation inutile d'un traitement antibiotique majore le risque toxique, la pression de sélection sur la flore bactérienne et le coût du traitement [17]. Les propriétés d'une bithérapie bêta-lactamine aminoside justifieraient un traitement écourté par rapport à la monothérapie par la bêta-lactamine [17]. Aucune étude clinique ne permet de supporter cette réduction de la durée du traitement antibiotique des infections nosocomiales même lorsque l'aminoside est administré en dose unique journalière. Toutefois, l'ajout d'un aminoside à la bêta-lactamine pour traiter des endocardites à streptocoques permet une réduction significative de la durée du traitement antibiotique (de 4 à 2 semaines) [6].

#### CONCLUSION

Malgré le développement des fluoroquinolones, les aminosides conservent une place dans le traitement des infections nosocomiales. Leur prescription doit tenir compte des progrès pharmacocinétiques liés à la dose unique journalière. Leur administration est justifiée en association avec une bêta-lactamine :

- dans le cadre du traitement probabiliste d'une infection avec dysfonction(s) viscérale(s) dans l'attente du diagnostic bactériologique précis
- lorsque certains bacilles à Gram négatif sont impliqués : *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia* ou *Morganella* ; dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, le maintien de l'aminoside pendant au moins les cinq premiers jours de traitement est fortement conseillé en raison du caractère plutôt temps dépendant de la bactéricidie des aminosides vis à vis de ce germe
- dans le cadre du traitement des endocardites à streptocoque, entérocoque ou staphylocoque méticilline-sensible.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 1995;79:761-787
- [2] Beaucaire G, Garraffo R, Petitjean O. Les aminosides en dose unique journalière. Des bases fondamentales à la pratique. Monographie Bristol-Myers Squibb
- [3] Nitsche D, Schulze C, Oesser S, Dalhoff A, Sack M. Impact of different classes of antimicrobial agents on plasma endotoxin activity. *Arch Surg* 1996;131:192-199
- [4] Mimoz O, Jacolot A, Padoin C, et coll. Influence of experimental rat model of multiple organ dysfunction on cefepime and amikacin pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:819-821
- [5] Barza M, Ioannidis JP, Capelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-345
- [6] Hatala R, Dinb T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-725
- [7] Faurisson F. Aérosolthérapie et amikacine: données récentes. *La lettre de l'infectiologie* 1995 (N° spécial de Juin) 22-23
- [8] Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et coll. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci, and Hacek microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-1713
- [9] Mimoz O, Jacolot A, Padoin C, et coll. Cefepime and amikacin synergy against a cefotaxime-susceptible strain of *Enterobacter cloacae* *in vitro* and *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1997 (sous presse)
- [10] Korvick JA, Bryan CS, Farber B et coll. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2639-2644
- [11] Hilf M, Yu VL, Sharp J et coll. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-546
- [12] Cometta A, Baumgartner, JD, Lew D, et coll. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-1313
- [13] Agence Nationale pour le Développement et l'Évaluation Médicale. Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Août 1996
- [14] Denis JP, Gouin F. Associations d'antibiotiques. In: *Antibiothérapie en Réanimation et Chirurgie*. Martin C et Gouin F, eds. Arnette Paris 1992. pp 351-362
- [15] Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC, et coll. Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy versus carboxypenicillin-aminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:388-393
- [16] Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-590
- [17] Carbon C, Pocard JJ, Crémieux AC. Traitements antibiotiques courts. Journées de Pharmacologie clinique, UER Xavier BICHAT, Paris 1995. Arnette Blackwell, Paris