

Mars 2011

Version intégrale de la MAP

**MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES AMINOSIDES ADMINISTRÉS PAR VOIE INJECTABLE :  
GENTAMICINE, TOBRAMYCINE, NÉTILMICINE, AMIKACINE**

**Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration,  
surveillance du traitement**

**MESSAGES CLES**

**Indications limitées**, aux infections sévères ou dues à des bactéries résistantes.  
Index thérapeutique étroit (existence d'une néphrotoxicité et d'une ototoxicité).  
Ils sont prescrits le plus souvent en association.

**Modalités d'administration** : En dehors de cas particuliers, utilisation d'une dose unique journalière (DUJ), par voie intraveineuse (perfusion de 30 minutes), en début de traitement et pour une durée  $\leq 5$  jours.

Le choix de l'aminoside doit prendre en compte l'espèce bactérienne identifiée ou suspectée, et les propriétés microbiologiques propres à chaque molécule.

**Pharmacodynamie-pharmacocinétique**

Bactéricidie rapide concentration-dépendante

Effet post-antibiotique prolongé

Résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> injection (diminution de la vitesse de bactéricidie, augmentation des CMI et diminution de la durée de l'EPA après la 1<sup>ère</sup> injection)

Absence d'effet inoculum

Propriétés pharmacocinétiques comparables, caractérisées par un faible volume de distribution, une diffusion médiocre dans de nombreux tissus, une fixation aux protéines de l'ordre de 20% et une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures chez les sujets à fonction rénale normale

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

**Toxicité**

Toxicité essentiellement rénale (habituellement réversible), auditive et vestibulaire (souvent irréversible).

Augmentation des risques de survenue de toxicités rénale (*indépendante de la  $C_{max}$* ) et auditive (*pas de preuve de corrélation avec la  $C_{max}$* ) si durée de traitement  $>$  à 5-7 jours.

**Posologies**

**Voie intraveineuse** : posologies variables en fonction de la sévérité du tableau clinique, du terrain, de la bactérie identifiée ou suspectée, et de la durée du traitement :

**Adulte** : - gentamicine, tobramycine : 3 à 8 mg/kg/jour

- nétilmicine : 4 à 8 mg/kg/jour

- amikacine : 15 à 30 mg/kg/jour

Situations sévères avec risque d'augmentation du volume de distribution: **utiliser les posologies les plus élevées**, surtout en début de traitement.

**Pédiatrie** : posologies (en mg/kg) identiques à celles de l'adulte, sauf chez le nouveau-né *a fortiori* prématuré.

**Mucoviscidose** : posologies journalières plus élevées.

**Durée de traitement** : Le plus souvent, arrêt de l'aminoside après 48 à 72 heures de traitement. Si absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, poursuite au **maximum 5 jours**.

**Si décision de prescription d'aminosides, importance de respecter les doses et les durées de traitement recommandées.**

#### **Surveillance du traitement**

**Si traitement  $\leq$  3 jours, pas de dosage si aucune modification pharmacocinétique n'est attendue.**

**Dosage du pic plasmatique** (Cmax, évaluant l'efficacité) : conseillé après 1<sup>ère</sup> injection chez les patients sévères, surtout si des modifications pharmacocinétiques sont probables.

**Dosage à effectuer 30 minutes après la fin de la perfusion (durée de la perfusion : 30 minutes).**

**Dosage de la concentration résiduelle** (Cmin, prédictive de la toxicité) : **uniquement si durée de traitement > 5 jours** (dosage à effectuer après 48 heures de traitement) **ou en cas d'insuffisance rénale**. Dosage à répéter 2 fois par semaine, associé à une surveillance de la fonction rénale.

→ **Selon résultats des dosages, adaptation du schéma d'administration.**

#### **Terrains particuliers**

Insuffisance rénale, sujets âgés de plus de 75 ans, obésité, grossesse et allaitement : les objectifs pharmacocinétiques-pharmacodynamiques restent les mêmes quelle que soit la situation.

## PLAN

### Introduction

#### I - Pharmacodynamie

#### II - Pharmacocinétique

#### III - Objectif pharmacocinétique/pharmacodynamique (Pk/Pd) d'un traitement par aminosides

#### IV - Indications thérapeutiques

#### V - Modalités d'administration

#### VI - Schémas posologiques

#### VII - Durées de traitement

#### VIII - Sécurité d'emploi

#### IX - Dosages plasmatiques

#### X - Modalités thérapeutiques selon le terrain

### Annexe 1 – Particularités pédiatriques

### Annexe 2 – Insuffisance rénale

### Bibliographie

## Liste des médicaments cités

Amikacine (Amiklin®\* et autres spécialités à base d'amikacine)

Gentamicine (Gentalline® et autres spécialités à base de gentamicine)

Nétilmicine (Nétromicine®)

Tobramycine (Nebcine® et autres spécialités à base de tobramycine)

\* n'est plus commercialisé en France

## INTRODUCTION

Après plus de 50 ans d'utilisation, les aminosides gardent un intérêt thérapeutique certain dans les infections sévères en conservant une activité bactéricide vis-à-vis de nombreuses bactéries à Gram négatif (entérobactéries) et à Gram positif. Afin d'optimiser et de préserver leur efficacité et compte tenu de leur index thérapeutique étroit (existence d'une néphrotoxicité et d'une ototoxicité), l'utilisation des aminosides doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription (indications limitées, schémas d'administration actualisés) et s'accompagner d'une surveillance adaptée.

Cette mise au point ne concerne que **la gentamicine, la tobramycine, la nétilmicine et l'amikacine administrées par voie injectable**<sup>1</sup>.

## I - PHARMACODYNAMIE

Les aminosides agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome 30S. Ce sont des antibiotiques **bactéricides** actifs *in vitro* sur :

- les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *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 inactifs sur les bactéries anaérobies strictes.

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

La gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine ont une activité microbiologique et des paramètres pharmacocinétiques proches. L'amikacine a des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées, compensées par des concentrations sériques plus élevées. Sur le plan de l'activité microbiologique, quelques différences existent entre les 4 aminosides :

**1) Coques à Gram positif** : la gentamicine et la nétilmicine sont les molécules les plus souvent actives. Dans les infections sévères à entérocoques et à streptocoques, leur association avec une bêta-lactamine peut être synergique si les bactéries ne présentent pas un haut niveau de résistance aux aminosides (résultats documentés essentiellement pour les endocardites).

**2) Entérobactéries** : les 4 molécules ont une activité comparable, à l'exception de l'amikacine qui est la seule active sur *Providencia* spp. et de la tobramycine qui présente une activité diminuée vis-à-vis de *Serratia marcescens*.

La fréquence de la résistance acquise reste faible : < 5% pour les entérobactéries du groupe 1<sup>2</sup>. Les souches productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) conservent respectivement une sensibilité à la gentamicine et à l'amikacine de l'ordre de 50% et 70% (variable en fonction de l'espèce bactérienne).

**3) *Pseudomonas aeruginosa*** : la tobramycine est l'aminoside le plus bactéricide et celui qui présente le pourcentage de résistance le plus bas. Mais cette résistance est le plus souvent de haut niveau (résistance enzymatique) et n'est pas accessible à une augmentation posologique. *A contrario*, la résistance à l'amikacine et à l'isépamicine est plus fréquente, mais souvent de bas niveau (résistance par efflux), permettant si besoin, leur utilisation à de fortes posologies en association à d'autres molécules. La fréquence des résistances acquises est supérieure à 10 %.

**4) *Acinetobacter baumannii*** : l'amikacine et la tobramycine restent les aminosides les plus actifs, avec une fréquence élevée de résistances acquises.

**5) *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*** sont naturellement résistants à tous les aminosides.

---

<sup>1</sup> Champ de la Mise au point :

L'isépamicine, actuellement indisponible, ne sera abordée que dans les parties relatives à la pharmacodynamie.

Sont exclues du champ de cette Mise au point les formes locales à usage ophtalmologique et auriculaire, les spécialités administrées en aérosol ou par nébulisation et tous les dispositifs médicaux imprégnés ou contenant des aminosides.

<sup>2</sup> Entérobactéries du groupe 1 : *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*.

**6) Bactéries à Gram négatif productrices d'une aminoglycoside-N-acétyltransférase :** seule l'isépamicine possède une activité en raison de CMI plus basses. Ces souches sont exceptionnelles.

**Les mécanismes de résistances acquises aux aminosides sont très variés.** Les plus fréquents sont d'origine plasmidique, par l'intermédiaire de gènes codant des enzymes qui modifient, de façon variable, les différents aminosides. Les autres mécanismes de résistance acquise sont l'efflux, une imperméabilité ou une mutation des protéines ribosomales. Ils affectent également de façon variable les différents aminosides. L'enzyme AAC(6')-Ib-cr est le premier capable d'inactiver à la fois les aminosides et les quinolones par acétylation.

**La fréquence des résistances acquises impose la réalisation d'un antibiogramme.**

La sélection de résistances dans la flore intestinale lors de traitements systémiques est négligeable car ces molécules ne sont pas éliminées par voie digestive.

L'association des aminosides aux bêta-lactamines est synergique *in vitro* et montre un intérêt dans les modèles animaux, en termes d'efficacité et de limitation d'émergence des résistances.

## II - 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 2 heures chez les sujets à fonction rénale normale.

Les spécificités de la pharmacocinétique chez le nouveau-né sont résumées en annexe (cf. ANNEXE 1).

## III - OBJECTIF PHARMACOCINÉTIQUE/PHARMACODYNAMIQUE (PK/PD) D'UN TRAITEMENT PAR AMINOSIDES

La bactéricidie des aminosides est *in vitro* « **concentration-dépendante** ». Cette bactéricidie s'accompagne d'un effet post-antibiotique (EPA) prolongé et d'une résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose (diminution de la vitesse de bactéricidie, augmentation des CMI et diminution de la durée de l'EPA).

En termes de Pk/Pd, cela se traduit par une efficacité liée à la relation qui existe entre la concentration maximale obtenue après une injection (Cmax) et la CMI pour le germe impliqué.

**L'effet thérapeutique est maximal si le ratio Cmax/CMI est  $\geq 8$  à 10 (la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-10 fois la CMI).**

L'efficacité des aminosides n'est pas influencée par la densité bactérienne (absence d'effet inoculum).

Pour les principales bactéries cibles des aminosides, les CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> (en mg/l) des souches sauvages sont les suivantes (EUCAST<sup>3</sup>):

Tableau 1

	Gentamicine	Netilmicine	Tobramycine	Amikacine
<i>Escherichia coli</i>	0,5 - 2	0,5 - 1	0,5 - 2	2 - 4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5 - 4	-	0,5 - 2	1 - 4
<i>Proteus mirabilis</i>	1 - 2	-	1 - 4	4 - 8
<i>Serratia spp.</i>	1 - 512	-	2 - 512	2 - 8
<i>Enterobacter spp.</i>	0,5 - 2	0,5 - 1	0,5 - 2	2 - 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 - 8	1 - 4	0,5 - 2	4 - 8
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5 - 8	-	0,5 - 2	4 - 8

<sup>3</sup> EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

	Gentamicine	Netilmicine	Tobramycine	Amikacine
<i>Enterococcus</i> spp.* Streptocoque *	* Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA SFM) : - Les streptocoques et les entérocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une pénicilline ou un glycopeptide. - Pour les souches présentant un haut niveau de résistance (CMI > 128 mg/l) à la gentamicine : tobramycine, amikacine, gentamicine, netilmicine et isépanicine ne peuvent être utilisées.			

#### IV - INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les indications des aminosides dans les libellés d'Autorisation de Mise sur le Marché et celles retrouvées dans la littérature sont nombreuses et variées.

Tableau 2

TRAITEMENT PAR VOIE GÉNÉRALE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etats de choc infectieux, avant identification bactérienne ou sans identification bactérienne</li> <li>• Infections urinaires</li> <li>• Infections respiratoires, y compris chez le patient mucoviscidose</li> <li>• Infections abdomino-pelviennes</li> <li>• Infections de la peau et des tissus mous</li> <li>• Endocardites</li> <li>• Méningites</li> <li>• Infections ostéo-articulaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénies fébriles (uniquement en cas de choc septique, de sepsis sévère ou d'infection documentée)</li> <li>• Mycobactérioses</li> <li>• Listérioses</li> <li>• Nocardioses</li> <li>• Tularémie</li> <li>• Peste</li> <li>• Prophylaxie des infections post-opératoires</li> </ul>
TRAITEMENT PAR VOIE LOCALE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méningites, ventriculites</li> </ul>	

L'utilisation des aminosides en monothérapie est rare et correspond essentiellement 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, pyélonéphrites aiguës gravidiques, etc.).

**Dans la quasi-totalité des situations, les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une association** dans le but de :

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

Cependant, **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).

**En association avec une bêta-lactamine**, les aminosides permettent une diminution rapide de l'inoculum bactérien (ce qui est susceptible de réduire le risque de sélection de mutants résistants et favorise une restauration de l'activité bactéricide de la bêta-lactamine), rendant rapidement possible le passage à une monothérapie par la seule bêta-lactamine. Cependant, des discordances existent entre les résultats *in vitro* et certains résultats cliniques. Elles s'expliquent par 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. Ces différences (en particulier de diffusion dans les flores digestives) sont probablement une des raisons de l'absence de preuve clinique formelle qu'une association puisse réduire le risque d'émergence de résistance.

Dans les infections à *Listeria*, les aminopénicillines seules n'ont pas d'activité bactéricide, mais une synergie bactéricide est obtenue en association avec la gentamicine (ou la netilmicine). Dans les infections à entérocoques une synergie avec les aminopénicillines existe, si la résistance aux aminosides est de bas niveau (notamment avec la gentamicine et la netilmicine). Le même type d'effet

peut s'observer pour une proportion notable de souches de streptocoque *viridans* et de streptocoque du groupe B.

**En pratique, de façon générale, les indications des aminosides sont limitées aux situations suivantes :**

- chocs septiques non documentés,
- traitements probabilistes des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger),
- sujets à risque (immunodéprimés en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose),
- certaines infections urinaires<sup>4</sup>,
- infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), certaines infections à entérocoques ou à streptocoques *viridans* et du groupe B,
- endocardites infectieuses à coques à Gram positif et à *Bartonella* spp. (préférentiellement la gentamicine voire la nétilmicine),
- listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes*.

**Dans tous les cas, le choix de l'aminoside doit prendre en compte l'espèce bactérienne identifiée ou suspectée, et les propriétés microbiologiques propres à chaque molécule (cf. I - PHARMACODYNAMIE).**

Les aminosides n'ont pas d'intérêt dans les infections à pneumocoque, à streptocoque du groupe A ou à *Haemophilus influenzae*.

**Dans la majorité des cas, les aminosides ne sont indiqués que :**

- en **début de traitement**, quand l'inoculum est potentiellement élevé et qu'il existe des incertitudes sur l'efficacité du traitement ;
- pour **une durée ≤ 5 jours**, en raison de leur rapport bénéfice/sécurité d'emploi (activité bactéricide/toxicité corrélée à la durée de traitement).

**Particularités pédiatriques**

Chez le jeune nourrisson et surtout le nouveau-né, les aminosides sont utilisés en France dans le but principal d'obtenir une synergie et une bactéricidie rapide.

Les indications les plus fréquentes sont les infections néonatales, les pyélonéphrites sévères et les septicémies, quelle qu'en soit l'origine. Les bactéries cibles nécessitent le plus souvent des CMI basses (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*,...) ou sont naturellement résistantes (entérocoques, streptocoques du groupe B, *Listeria monocytogenes*...) et dans ce cas, une synergie avec les bêta-lactamines est attendue.

## V - MODALITÉS D'ADMINISTRATION

### Voie d'administration

Les aminosides doivent être administrés par **voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes**.

Dans la mesure du possible, la voie intra-musculaire doit être évitée (vitesse de résorption dépendante du site d'injection, pics plasmatiques bas et décalés). La voie sous-cutanée n'est pas recommandée (problèmes cinétiques, nécrose au site d'injection).

Les voies intraventriculaire et intrathécale peuvent être utilisées pour le traitement de certaines infections neuro-méningées.

Dans l'immense majorité des cas, les aminosides doivent être utilisés en **dose unique journalière (DUJ)** (prescription de la totalité de la posologie journalière en 1 seule injection). Les données de la littérature montrent que cette modalité de prescription :

- permet d'optimiser les paramètres Pk/Pd ( $C_{max}/C_{MI} \geq 8$  à 10) : seule la DUJ permet d'atteindre les objectifs Pk/Pd sur de nombreuses souches bactériennes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*,
- favorise les passages tissulaires en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés,
- possède une efficacité clinique au moins identique à une administration répartie en plusieurs injections quotidiennes,
- est responsable de toxicités rénale et auditive comparables, voire inférieures. Les concentrations plasmatiques élevées obtenues en DUJ, saturant la mégaline (protéine de transport des aminosides), ce qui augmente le délai d'apparition des effets indésirables,

<sup>4</sup> Cf. Recommandations de Bonne Pratique « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte » - Afssaps 2007 et 2008 -

- diminue le risque d'émergence de mutants résistants.

**Pour les endocardites**, la posologie journalière est traditionnellement (absence de donnée récente) répartie en 2 à 3 injections/jour, sauf pour les endocardites à streptocoques (DUJ recommandée) et à entérocoques (DUJ pouvant être envisagée).

### **Particularités pédiatriques**

**Une attention particulière doit être portée sur la dilution et sur la quantité administrée.** Toute erreur, même faible, peut avoir un retentissement majeur sur les concentrations sériques obtenues et sur l'interprétation qui en est faite. Ces imprécisions sont à elles seules à l'origine d'une partie des variations inter et intra-individuelles que l'on observe dans la pratique courante.

Les faibles volumes perfusés à des concentrations élevées nécessitent de **rincer la tubulure après chaque administration**, dans le but de diminuer les risques de sous-dosage et de suivis thérapeutiques d'aspect chaotique.

## **VI - SCHÉMAS POSOLOGIQUES**

### **Adulte**

#### **1) Voie intraveineuse**

Les posologies des aminosides sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain, de la bactérie identifiée ou suspectée, et de la durée du traitement:

- **gentamicine, tobramycine : 3 à 8 mg/kg/jour**
- **nétilmicine : 4 à 8 mg/kg/jour**
- **amikacine : 15 à 30 mg/kg/jour**

Un sepsis sévère ou un choc septique, la ventilation mécanique, une dysfonction rénale, la présence d'œdème et/ou d'une hypo-albuminémie, 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 et/ou diminution de la diffusion tissulaire**. Ces modifications sont fréquentes chez les patients les plus sévères, en réanimation, en hématologie, chez les polytraumatisés ou les brûlés... . De plus, dans ces situations, il existe également un risque important d'infection avec des souches de sensibilité diminuée.

Pour avoir une efficacité maximale, il est nécessaire d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8 à 10 fois la CMI ( $C_{max}/CMI \geq 8$  à 10).

Les aminosides étant le plus souvent prescrits en probabiliste (germe et/ou sensibilité non connus et *a fortiori* CMI inconnue), pour atteindre les objectifs Pk/Pd (en particulier chez les patients les plus sévères ou dans toutes les situations où il existe un risque d'infection avec une souche ayant une CMI augmentée), il faut prendre en compte les concentrations critiques supérieures définies par l'EUCAST (4 mg/l pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine ; 8 mg/l pour l'amikacine) pour déterminer le pic de concentration à obtenir. Les pics maximum ciblés sont donc :

- **gentamicine, tobramycine, nétilmicine : 4 mg/l x 8-10, soit 32 à 40 mg/l**
- **amikacine : 8 mg/l x 8-10, soit 64 à 80 mg/l**

### **En pratique**

Seule une administration en dose unique journalière (DUJ) permet d'atteindre ces valeurs de concentrations plasmatiques (donc les objectifs Pk/Pd), en particulier si l'infection est due à un bacille à Gram négatif qui présente des CMI augmentées.

Dans toutes les situations sévères où il existe un risque d'augmentation du Vd et/ou un risque d'infection avec une souche ayant une CMI augmentée, il faut utiliser **les posologies les plus élevées**, surtout en début de traitement :

- **gentamicine, tobramycine, nétilmicine : 8 mg/kg/jour**
- **amikacine : 30 mg/kg/jour**

Sujets âgés, association à des facteurs risquant d'augmenter la toxicité rénale, infections peu sévères ou dues à des bactéries dont les CMI aux aminosides sont basses : les posologies les moins élevées sont envisageables.

- 2) **Voies intrathécale et intraventriculaire<sup>5</sup>**  
- gentamicine, tobramycine, nétilmicine : 10 à 20 mg/jour  
- amikacine : 20 à 50 mg/jour

### Particularités pédiatriques

Les posologies (en mg/kg) chez le nourrisson et l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte et la dose unique journalière reste la règle.

**Pour les nouveau-nés, en particulier les prématurés** : le changement rapide des processus physiologiques durant la vie fœtale affecte les propriétés pharmacocinétiques des aminosides. Le volume de distribution varie en fonction du poids de naissance : plus ce dernier est faible, plus le volume de distribution est augmenté. La clairance des aminosides augmente rapidement (parallèlement à la clairance de la créatinine) en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal (la somme des deux correspondant à l'âge post-conceptionnel). De ce fait, plus que la posologie unitaire, c'est l'espacement entre les doses qui varie dans les proportions les plus importantes.

Cette situation, qui nécessiterait une adaptation permanente de la posologie, est contrebalancée par :

- la durée de traitement généralement très brève des aminosides,
- les propriétés PK/PD des aminosides dont l'efficacité dépend essentiellement du rapport pic/CMI et qui sont finalement peu dépendantes du rythme d'administration.

Des exemples de posologies de la gentamicine, de la tobramycine et de l'amikacine en fonction de l'âge post-conceptionnel sont donnés en annexe (cf. ANNEXE 1).

### Patient atteint de mucoviscidose

Les paramètres pharmacocinétiques sont variables d'un patient à l'autre, mais fréquemment le Vd est augmenté et la demi-vie peut être réduite. De plus les CMI des aminosides pour l'espèce bactérienne généralement ciblée (*P. aeruginosa*) sont généralement élevées. Dans ces conditions, les objectifs Pk/Pd ne sont atteints qu'avec des posologies journalières de tobramycine (10 à 12 mg/kg/j) ou d'amikacine (30 à 35 mg/kg/j) supérieures à celles usuellement recommandées. Un suivi thérapeutique avec mesures du pic plasmatique (Cmax) et dosages de la concentration résiduelle (Cmin) est nécessaire (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES). Une concentration plasmatique non mesurable à la 12<sup>ème</sup> heure peut conduire à proposer une injection équivalente à la dose journalière, toutes les 12 heures.

## VII - DURÉES DE TRAITEMENT

Il existe une relation entre la durée de traitement et les toxicités rénale et auditive. Les données de la littérature montrent qu'une durée de traitement > 5 à 7 jours est un facteur indépendant de toxicité.

**Dans la grande majorité des situations (en dehors de cas particuliers comme les endocardites, les infections ostéo-articulaires notamment sur matériel étranger etc.), un aminoside peut être arrêté après 48 à 72 heures de traitement (correspondant généralement à l'obtention des résultats de l'antibiogramme).** En l'absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, il pourra être poursuivi au **maximum 5 jours**, y compris chez les patients neutropéniques en sepsis sévère ou en choc septique.

Une durée limitée à 5 jours est considérée comme un bon compromis entre les avantages en termes de bactéricidie et les risques de survenue d'une toxicité rénale ou auditive.

**Si la décision de prescription d'aminosides est prise, il importe de respecter les doses et les durées de traitement recommandées ; un sous-dosage ne peut pas répondre aux objectifs à atteindre et serait contraire au bon usage des aminosides.**

## VIII- SÉCURITÉ D'EMPLOI

Les effets indésirables sont essentiellement auditifs et vestibulaires (souvent irréversibles), rénaux (habituellement réversibles).

**Les risques de survenue de toxicités rénale et auditive augmentent pour les durées de traitement supérieures à 5-7 jours, même chez le sujet sain** ; ils sont majorés chez l'insuffisant rénal. La toxicité rénale est indépendante de la concentration plasmatique obtenue au pic (Cmax). Pour les toxicités auditive et vestibulaire, aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec le niveau de concentration plasmatique obtenue au pic, même si le traitement est administré en dose unique journalière.

<sup>5</sup> Posologies intrathécales plus proches de la limite haute, posologies intraventriculaires plus proches de la limite basse.



Les facteurs de risque principaux de néphrotoxicité (et d'ototoxicité pour certains) sont :

**1) situations cliniques favorisant une hypoperfusion rénale (les plus fréquentes) et s'accompagnant ainsi d'une moindre élimination des aminosides**

- âge > 75 ans (altération physiologique de la fonction rénale dès 60 ans),
- déshydratation, souvent liée à l'âge,
- autres médicaments (surtout diurétiques de l'anse tels que furosémide, mais aussi inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens),
- insuffisance ventriculaire gauche, hypovolémie, état de choc,
- hypoalbuminémie,
- cirrhose sévère de grades B et C selon la classification de Child-Pugh (considérée comme une contre-indication à l'utilisation des aminosides),

**2) situations cliniques majorant le risque d'atteinte rénale**

- néphropathie préexistante ou concomitante,
- association avec des médicaments néphrotoxiques (organoplatines, produits de contraste iodés, vancomycine, amphotéricine B, colimycine, antiviraux tels que les "-ciclovirs", méthotrexate, pentamidine, foscarnet, ciclosporine et tacrolimus) voire ototoxiques (vancomycine, furosémide ou certains anticancéreux comme le cisplatine).

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.

### **Particularités pédiatriques**

Les toxicités rénale et auditive demeurent, à ce jour, rares chez les nouveau-nés et les enfants.

## **IX - DOSAGES PLASMATIQUES**

Le suivi du traitement peut nécessiter la surveillance des concentrations plasmatiques des aminosides. Le pic plasmatique (Cmax) évalue l'efficacité (atteinte des objectifs Pk/Pd) et la concentration résiduelle (Cmin) est prédictive de la toxicité. Le dosage plasmatique ne doit pas être systématique, mais réservé à certaines situations.

**En cas de traitement ≤ à 3 jours, aucun dosage n'est nécessaire chez les patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue.**

### **Indications des dosages plasmatiques**

Un dosage du **pic plasmatique** est conseillé après la 1<sup>ère</sup> 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...

**Il est primordial que les dosages du pic soient effectués 30 minutes après la fin de la perfusion (dont la durée doit également être de 30 minutes).**

Des taux inférieurs aux objectifs attendus (Tableau 3) doivent entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante. Si le traitement est prolongé au-delà de 5 jours, un nouveau contrôle 48 heures plus tard, est fortement conseillé.

Un dosage de la concentration **résiduelle** est nécessaire uniquement si la durée de traitement est > 5 jours (dosage à effectuer après 48 heures de traitement) ou en cas d'insuffisance rénale. Ce dosage doit être répété 2 fois par semaine et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale.

Des taux résiduels (Cmin) supérieurs à ceux donnés par le tableau 3, nécessitent d'espacer les injections.

**Tableau 3 : Objectifs de concentrations**

	<b>Pic (Cmax) en mg/l</b>	<b>Résiduelle (Cmin) en mg/l</b>
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

### **Particularités pédiatriques**

Les aminosides sont le plus souvent utilisés pour le traitement des infections urinaires ou néonatales. Dans le premier cas, la bactérie cible est *E. coli* dont les CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> sont basses. Dans le deuxième cas, les bactéries cibles sont le streptocoque B (pour rechercher une synergie) et *E. coli*.

De ce fait, les valeurs du pic plasmatique recherchées pour la gentamicine (pour obtenir un ratio  $C_{max}/C_{MI} \geq 8$  à 10) peuvent être inférieures aux valeurs citées ci-dessus (15 à 20 mg/l). **En cas de risque d'infections avec un germe dont les CMI sont élevées** (*P. aeruginosa*, *Serratia...*), surtout à craindre en cas d'infections liées aux soins, pour atteindre un ratio  $C_{max}/C_{MI} \geq 8$  à 10, il faut viser les objectifs de concentrations définis dans le tableau précédant.

## X - MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES SELON LE TERRAIN

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

### 1) Insuffisance rénale (cf. ANNEXE 2)

En présence d'une insuffisance rénale pré-existante, 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 résiduel) pour ajuster les posologies et les intervalles entre chaque injection,
- privilégier les durées courtes de traitement (en règle générale : 1 ou 2 injections),
- tenir compte des autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides,
- surveiller régulièrement les fonctions rénale et auditive.

### 2) Sujets âgés de plus de 75 ans

**Les modalités de traitement doivent être adaptées à la fonction rénale.** Son évaluation est un pré-requis à l'utilisation des aminosides. Elle est sous-estimée par la formule de Cockcroft et Gault et surestimée par la MDRD simplifiée (*Modification Diet in Renal Disease*).

Aucun schéma posologique en fonction de l'âge n'est justifié, la fonction rénale étant très variable d'un individu à l'autre.

### 3) Obésité

Les aminosides étant hydrosolubles et se distribuant mal dans les graisses, le  $V_d$  rapporté au poids est diminué. Pour éviter un surdosage, la posologie en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé.

$$\text{Poids corrigé} = \text{poids idéal}^6 + 0.43 \times \text{surcharge pondérale}$$

(Surcharge pondérale = poids total – poids idéal)

### 4) Grossesse et allaitement

**Grossesse** : les indications doivent être limitées aux tableaux cliniques sévères en l'absence d'alternative. Dans le cas d'une exposition en cours de grossesse, il est souhaitable d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né (oto-émissions).

**Allaitement** : l'allaitement est possible en cas de traitement par gentamicine ou tobramycine. Faute de données sur la nétilmicine et l'amikacine, on préférera les deux premiers en cas de besoin.

---

<sup>6</sup> Formule de Lorentz (poids idéal exprimé en kg) :

Femme = Taille (cm) - 100 - [Taille (cm) - 150] / 2

Homme = Taille (cm) - 100 - [Taille (cm) - 150] / 4

Conditions de l'utilisation de cette formule :

- âge supérieur à 18 ans ;
- taille entre 140 et 220 cm.

**ANNEXE 1 : PARTICULARITÉS PÉDIATRIQUES**

**La pharmacocinétique des aminosides chez le nouveau-né est caractérisée par une grande variabilité, en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal.** Cette variabilité s'explique par la conjonction de deux facteurs :

- la composition du corps qui varie avec l'âge gestationnel et à un degré moindre avec l'âge postnatal (augmentant le volume de distribution),
- la néphrogénèse qui s'achève vers les 32-33<sup>ème</sup> semaines et la maturation rénale qui lui fait suite (modifiant la demi-vie d'élimination  $t_{1/2}$ ).

Le tableau 4 donne des exemples des posologies et de rythmes d'administration en fonction de l'âge gestationnel pour la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine.

**Tableau 4**

<b>Age post-conceptionnel (semaines)</b>	<b>≥ 37</b>	<b>34-36</b>	<b>30-33</b>	<b>&lt; 30</b>
- Gentamicine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x $T_{1/2}$ *)	24 h	24-36 h	36 h	48 h
- Tobramycine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x $T_{1/2}$ *)	36 h	48 h	48-60 h	72 h
- Amikacine	27,5 mg/kg	30 mg/kg	32,5 mg/kg	35 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x $T_{1/2}$ *)	24-36 h	36 h	48 h	60 h

\*  $T_{1/2}$  peut être calculée :  $t_{1/2}$  (h) = 21,832 – 0,397 x âge gestationnel (semaine)

Chez le prématuré, l'intervalle entre 2 administrations doit être prolongé dans 2 circonstances :

- devant l'existence d'un petit poids pour l'âge, en raison d'une clairance rénale plus basse (de l'ordre de 15 à 20 %),
- en cas de traitement par anti-inflammatoire non-stéroïdien (augmentation de  $t_{1/2}$  de 30 à 40 %).

## ANNEXE 2 : INSUFFISANCE RÉNALE

### **Première injection**

**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 (incluant toutes les situations d'épuration extra-rénale).**

Chez les patients en hémodialyse intermittente et en dialyse péritonéale, l'injection est traditionnellement réalisée de préférence, et en fonction du degré d'urgence, après la séance, pour que les aminosides ne soient pas éliminés par la dialyse. Chez les patients en épuration extra-rénale continue, la première injection peut se faire à tout moment, quelle que soit la technique utilisée.

La nécessité de doser un pic plasmatique répond aux règles générales (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES).

### **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** (sauf si un dosage du pic montre la nécessité d'une adaptation de la posologie unitaire).

- *Chez l'insuffisant rénal sans épuration extra-rénale* : **aucune réinjection n'est effectuée tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité** (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES). Si le résultat du dosage de la résiduelle, généralement réalisé à la 24<sup>ème</sup> heure, est supérieur au seuil de toxicité, il est nécessaire de le répéter 24 heures plus tard.

En l'absence de possibilités de dosages, le moment de la réinjection est déterminé par la valeur de la clairance de la créatinine selon le schéma du *Hartford Hospital* :

**Tableau 5**

<b>Clairance de la créatinine (ml/mn)</b>	<b>Délai entre deux injections</b>
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
< 20	Dosage impératif du taux résiduel

- *Hémodialyse intermittente ou dialyse péritonéale* : le taux résiduel est mesuré juste avant le début de l'hémodialyse. Traditionnellement, la réinjection est faite après la fin de la séance, uniquement si sa valeur est inférieure au seuil de toxicité (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES). 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 1<sup>ère</sup> injection et les réinjections (en fonction des taux résiduels), 2 à 4 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 extra-rénale continue* : les techniques utilisées, les générateurs, les paramètres d'épuration peuvent être très variables. Dans ces conditions, la seule façon d'ajuster le 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 (cf. IX - DOSAGES PLASMATIQUES).

Au cours des infections systémiques chez les patients en *dialyse péritonéale chronique* (hors infection du liquide de dialyse), les injections par le cathéter de dialyse ne sont pas recommandées.

## GROUPE DE TRAVAIL

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multi-disciplinaires d'experts présidé par Rémy Gauzit, réanimateur (Paris) et composé de : Robert Cohen, pédiatre (Créteil), Christian Chidiac, infectiologue (Lyon), Yves Péan, microbiologiste (Paris), Jean-Didier Cavallo, microbiologiste (Paris), Edouard Bingen, microbiologiste (Paris), Josette Raymond, microbiologiste (Paris), Olivier Petitjean, pharmacologue (Bobigny), Jean-Pierre Bedos, réanimateur (Le Chesnay), Fabrice Bruneel, réanimateur (Le Chesnay), Alain Lepape, réanimateur (Pierre Bénite), Jean-Paul Stahl, infectiologue (Grenoble), Benoît Guéry, infectiologue (Lille), Louis Bernard, interniste (Poitiers), Bruno Hoën, infectiologue (Besançon), Xavier Duval, infectiologue (Paris), Catherine Leport, infectiologue (Paris), Christophe Strady, infectiologue (Reims), Patricia Ribaud, oncologue (Paris), Gaëtan Gavazzi, gériatre (Grenoble), Yannick Aujard, pédiatre (Paris).

Coordination technique et support Afssaps : Nathalie Dumarcet, Françoise Goebel, Myriam Malotaux complété par l'avis d'Elisabeth Eléfant (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes - CRAT -), Stéphanie Hueber, Béatrice Saint-Salvi, Isabelle Pellanne, Isabelle Robine.

Ce document a été élaboré en collaboration avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP).

Ce document a été discuté au Groupe de Travail des Médicaments Anti-Infectieux du 17 mai 2010 et du 6 septembre 2010 présidé par Robert Cohen.

Ce document a été présenté au Groupe référent de médecins généralistes de l'Afssaps le 16 décembre 2010.

Ce document a été validé par la Commission d'AMM du 13 janvier 2011 présidée par Daniel Vittecoq.

## BIBLIOGRAPHIE

- Allegaert K., Anderson B.J. Interindividual variability of aminoglycoside pharmacokinetics in preterm neonates at birth. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:1011-2.
- Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
- Bertino JS, Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993;167(1):173-9.
- Bleyzac N., Varnier V., Labaune J.M. and coll. Population pharmacokinetics of amikacin at birth and interindividual variability in renal maturation. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57: 499-504.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41(2):149-58.
- Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):65-71.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DM and coll. Extended-interval aminoglycoside administration for children : A meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114:e111-8.
- Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic [In Process Citation]. *Clin Infect Dis* 2009;48(6):713-21.
- De Broe ME, Verbist L, Verpooten GA and coll. Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:41-7.
- Drgona L, Paul M, Bucaneve G, calandra T. The need of aminoglycosides in combination with  $\beta$ -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 2007;45(5):13-22.
- Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007;45(6):753-60.
- Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy* 1995;15:279-91.
- Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoban DJ. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(5):937-47.
- Kashuba A.D.M, Nafziger A.N, Drusano G.L and coll. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623-9.
- Lanao J.M, Calvo M.V., Mesa J.A. and coll. Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:193-8.
- Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM and coll. Adaptation neonatology of the once-daily concept of aminoglycoside administration: evaluation of a dosing chart in an intensive care unit. *Biol Neonate* 1998;74:351-62.

- Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:246-51.
- Levey, AS, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2005;67(6):2089-100.
- Marik P.A. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:172-73.
- Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL1: a current perspective. *Eur J Cancer* 2008;44: 2112-7.
- Maller R, Ahrne H, Holmen C, Lausen I, Nilsson LE, Smedjegård J. Once- versus twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic Gram-negative infections. Scandinavian Amikacin Once Daily Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:939-48.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical Response to aminoglycoside therapy : importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
- Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clinical-Infectious-Diseases* 2001;34(2):159-66.
- Pequignot, R et al. Renal Function in Older Hospital Patients Is More Accurately Estimated Using the Cockcroft-Gault Formula Than the Modification Diet in Renal Disease Formula. *J Am Geriatr Soc*, 2009.
- Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ and coll. Once-daily gentamicin *versus* once-daily netilmicin. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:823-35.
- Roberts JA, Pharm B, Lipman J. Pharmacokinetic issue for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.
- Rougier F, Claude D, Maurin M and coll. Aminoglycoside nephrotoxicity: modelling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1010-6.
- Rybak M.J, Abate B.J, Kang S.L and all. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.
- Schut, A et al. Commonly used estimates of creatinine clearance are inadequate for the very elderly. *J Nutr Health Aging*, 2009;13(2):145-8.
- Taccone FS, Laterre PF, Spapen H and coll. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R53 doi/10.1186/cc8945.
- Zelenitsky SA, Karlowsky JA, Hoban DJ, Kabani A, Zhanel GG. Once *versus* thrice daily tobramycin alone and in combination with ceftazidime, ciprofloxacin and imipenem in an in vitro pharmacodynamic model. *Chemotherapy* 1998;44:1-6.

### **Stratégies d'utilisation (recommandations pour la pratique, bon usage des antibiotiques)**

- Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)
- Conférence de Consensus (SPILF 2008) – [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)
- Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (Société Française de Pédiatrie - 2002) – [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Recommandations de Bonne Pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte (Afssaps 2008) – [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

- Recommandations de Bonne Pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant (Afssaps 2007) – [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- Recommandations de Bonne Pratique : Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) (SPILF 2009) – [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)
- Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge du pied diabétique infecté (SPILF 2006) – [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)
- Stratégies antibiotiques dans les infections pédiatriques - Archives de pédiatrie 2008 ; 15 (suppl 2).
- Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – (HAS 2008) – [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) – Actualisation 2010 – SFAR – [www.sfar.org](http://www.sfar.org)
- Guidelines on the prevention, diagnosis 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 - [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

### **Microbiologie**

- ONERBA (*Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques*) : [www.onerba.org](http://www.onerba.org)
- EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*): [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
- CA-SFM (*Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*) : [www.sfm.asso.fr](http://www.sfm.asso.fr).

Cette mise au point est disponible sur le site internet : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)