

ANTIBIOTIQUES

1 - RAPPELS PHARMACOLOGIQUES

1 – 1 AMINOSIDES

INDICATIONS

Elles sont limitées aux infections à bacilles Gram négatif définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES :

- Aérobie à Gram + : *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Staphylococcus méti-S*.
- Aérobie à Gram - : *Acinetobacter*, *Branhamella*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* (5 - 20 %), *Salmonella*, *Serratia* (5 - 15 %), *Shigella*, *Yersinia*.
- L'association avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles en se basant sur les données bactériologiques

La Gentamicine peut être utilisée en prophylaxie des infections postopératoires (chirurgie urologique, digestive, carcinologique ORL, gynécologique...) et en prophylaxie médicale de l'endocardite infectieuse au cours des interventions urologiques et digestives.

La Tobramycine est particulièrement utilisée pour traiter les surinfections pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

VOIES D'ADMINISTRATION :

Voie intramusculaire (voie préférentielle pour la gentamicine) ou Voie IV (perfusion intraveineuse lente)
L'aminoside est dilué dans une solution de chlorure de sodium ou de glucosé isotonique. La perfusion doit être administrée durant une période de 30 minutes à une heure.

Administration en 1, 2 ou 3 fois par jour.

Depuis la mise à disposition des aminosides, il a été montré qu'il était possible, par la même posologie quotidienne, de réduire le nombre d'administrations. Une efficacité au moins identique et une tolérance parfois meilleure ont été démontrées avec une injection quotidienne par rapport aux modalités classiques (q. 8 heures).

Chez l'insuffisant rénal :

Il est indispensable de procéder à un ajustement de la posologie, de surveiller, de façon régulière, les fonctions rénale, cochléaire et vestibulaire, et de pratiquer des dosages sériques de contrôle. Les valeurs de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine endogène sont les meilleurs tests pour apprécier l'état de la fonction rénale et procéder à une adaptation de la posologie. La posologie doit être adaptée au degré de l'atteinte rénale en espaçant les doses.

POSOLOGIE (Sujet aux fonctions rénales normales) :

AMIKACINE : 15 mg/kg/jour, la dose totale par traitement ne devrait pas dépasser 15 g. Dans les infections mettant en jeu le pronostic vital, la posologie peut être augmentée à 30 mg/kg/j en une dose unique journalière (DUJ).

GENTAMICINE : 3 mg/kg/jour. Dans les infections mettant en jeu le pronostic vital, la posologie peut être augmentée à 10mg/kg/j en DUJ. En prophylaxie le traitement doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période peropératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures, la posologie est de 1.5 à 3 mg/Kg.

TOBRAMYCINE : 3 mg/kg/jour. Dans les infections mettant en jeu le pronostic vital, on peut administrer jusqu'à 5 mg/kg/jour en trois ou quatre injections également réparties ou jusqu'à 10 mg/kg/j en DUJ.

EFFETS INDESIRABLES ESSENTIELS

- Insuffisance rénale
- Atteinte cochléo-vestibulaire
- Eruption cutanée
- Urticaire
- Néphropathie

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES À ATTEINDRE

Les aminosides sont des antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante. Le paramètre prédictif du niveau de bactéricidie est la Cmax qui ne doit pas être inférieure à un seuil (exprimé en multiple de la CMI). Le dosage au taux résiduel sert à attester de l'absence de toxicité.

La mesure du taux max doit être effectuée dès la 1^{ère} injection, environ 30 minutes après la fin de l'injection.

Les objectifs attendus dépendent du mode d'administration :

En cas d'administration conventionnelle (3 fois par jour) :

Pour l'AMIKACINE ,le taux résiduel doit être compris entre 3 et 5 mg/L, le taux max entre 20 et 50 mg/L

Pour la GENTAMICINE, le taux résiduel doit être compris entre 1 et 2 mg/L, le taux max entre 6 et 8 mg/L.

Pour la TOBRAMYCINE, le taux résiduel doit être compris entre 1 et 2 mg/L, le taux max entre 8 et 10 mg/L

En cas de dose unique journalière,

Pour l'AMIKACINE, le taux résiduel doit être inférieur à 2 mg/L et le taux max entre 40 et 60 mg/L.

Pour la GENTAMICINE, le taux résiduel doit être inférieur à 1 mg/L, le taux max entre 20 et 25 mg/L.

Pour la TOBRAMYCINE, le taux résiduel doit être inférieur à 1 mg/L, le taux max entre 20 et 25 mg/L.

1 - 2 VANCOMYCINE

INDICATIONS

Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles à la vancomycine (à l'exclusion des méningites), notamment les infections sévères à staphylocoques, y compris les staphylocoques résistants à la méticilline (infections respiratoires banales, ostéites, endocardites, septicémie...), à streptocoques (y compris l'entérocoque), ou chez les sujets allergiques aux beta-lactamines.

La vancomycine s'est révélée active seule ou en association avec les aminosides dans les endocardites à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus bovis*. Dans les endocardites à entérocoques (par exemple *Streptococcus faecalis*), la vancomycine doit être associée à un aminoside. La vancomycine est indiquée en prophylaxie des infections post-opératoires dues à des bactéries à Gram + en chirurgie cardiaque et vasculaire, neurochirurgie, chirurgie orthopédique avec implantation de matériel prothétique,

ESPECES SENSIBLES : - Aérobie à Gram + : bacillus, entérocoques, listeria, Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus, streptococcus, Streptococcus pneumoniae.
- Anaérobies : Clostridium, Eubacterium, Peptostreptococcus, Propionibacterium acnes.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

MODE D'ADMINISTRATION :

Voie intraveineuse.

La perfusion discontinue est la voie d'administration d'élection. Ajouter la solution primitive à 100 ou 200 ml de solvant. On peut administrer cette solution en perfusion de 60 minutes toutes les six heures.

En cas de perfusion continue, préconisée lors d'infections sévères, ajouter deux à quatre flacons de la solution primitive à un volume suffisamment important de solvant de façon à pouvoir administrer la dose quotidienne désirée lentement par goutte-à-goutte intraveineux sur une période de 24 heures.

Le risque d'irritation veineuse est limité en administrant le produit sous forme de solution diluée (2,5 à 5 g/l) et en injectant dans des veines différentes.

POSOLOGIE :

Traitement curatif chez le sujet aux fonctions rénales et hépatiques normales :
30 mg/kg/jour toutes les 6 heures ou toutes les 12 heures.

La posologie peut monter exceptionnellement jusqu'à 60 mg/kg/jour. Elle doit se faire sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique.

Chez l'insuffisant rénal, la prise unitaire reste la même que chez le sujet normal, mais l'intervalle thérapeutique est augmenté, cet intervalle doit être fondé sur le contrôle de la créatinine et des concentrations sériques.

Chez le sujet insuffisant hépatique, les mêmes précautions sont recommandées.

En Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie le traitement doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

EFFETS INDESIRABLES ESSENTIELS

- Réaction anaphylactoïde
- Surdité
- Néphropathie, Insuffisance rénale
- Nausée, Vomissement, Fièvre
- Eruption cutanée

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES   ATTEINDRE

La vancomycine est un antibiotique à bactéricidie temps dépendante. Le paramètre le mieux corrélé au succès thérapeutique est le taux résiduel. Pour la surveillance de la toxicité, le dosage au pic sérique est recommandé. En effet une toxicité rénale a été corrélée à un taux max supérieur à 60 mg/L.

En administration discontinue, la mesure du taux résiduel peut être effectuée juste avant la 2^{ me} injection.

En administration continue, la réalisation d'une dose de charge rend interprétable le résultat d'un prélèvement effectué 5 ou 6 heures après le début de la perfusion continue.

Les objectifs attendus dépendent du mode d'administration

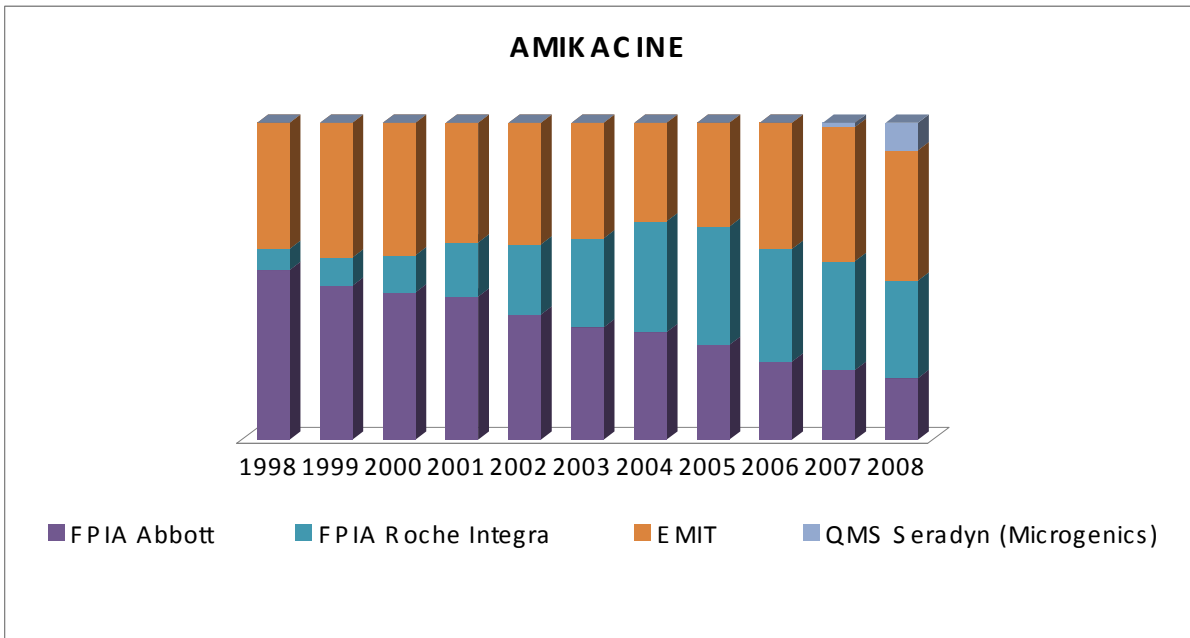
En cas d'administration conventionnelle, le taux résiduel doit être compris entre 15 et 20 mg/L, le taux max entre 35 et 40 mg/L

En cas de perfusion continue, les concentrations attendues sont comprises entre 25 et 35 mg/L.

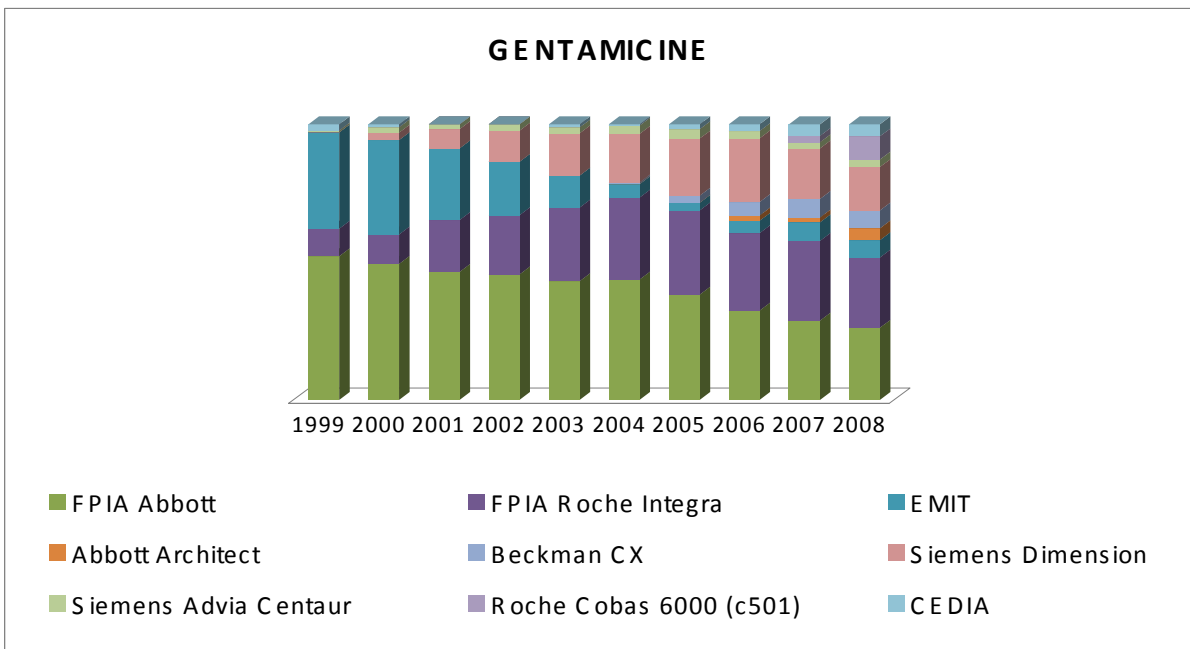
2 – RESULTATS DU CONTROLE DE QUALITE

Nous ne prendrons pas en compte les résultats obtenus sur la Tobramycine car ce paramètre est trop récemment analysé et le nombre de réponses est trop faible

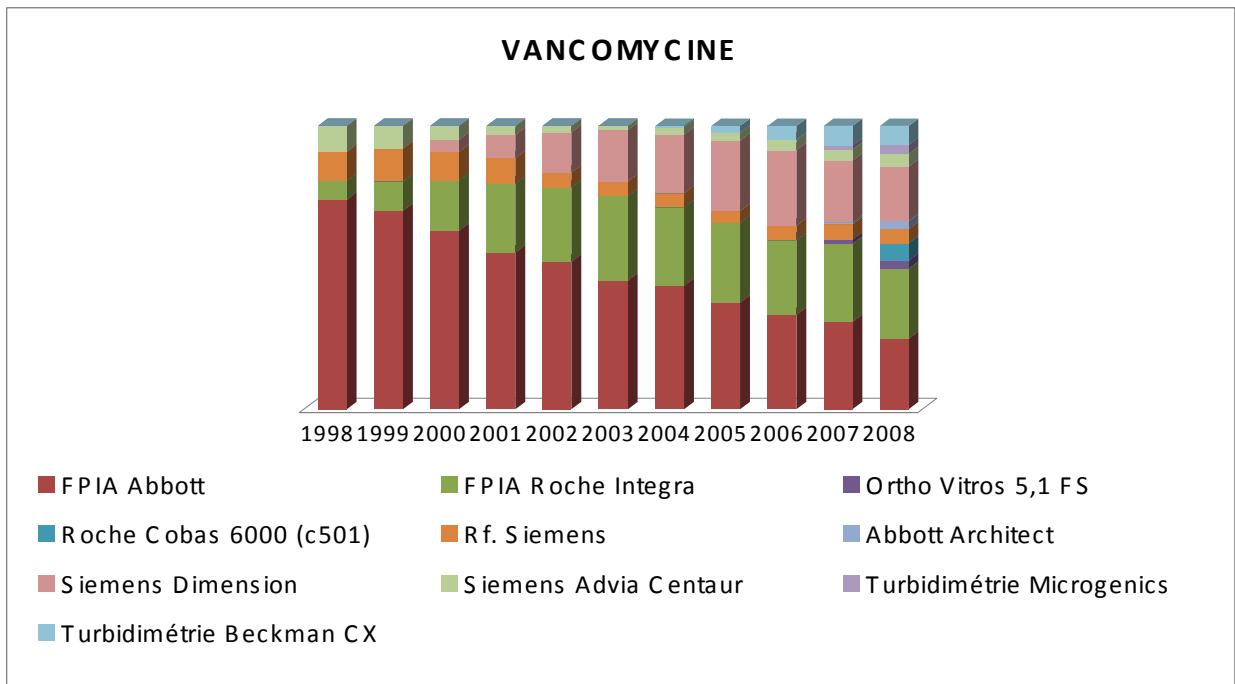
2 – 1 POPULARITE DES TECHNIQUES



Peu de techniques existent sur le marché pour doser cet aminoside. L'Architect et le Dimension ne la proposent toujours pas.



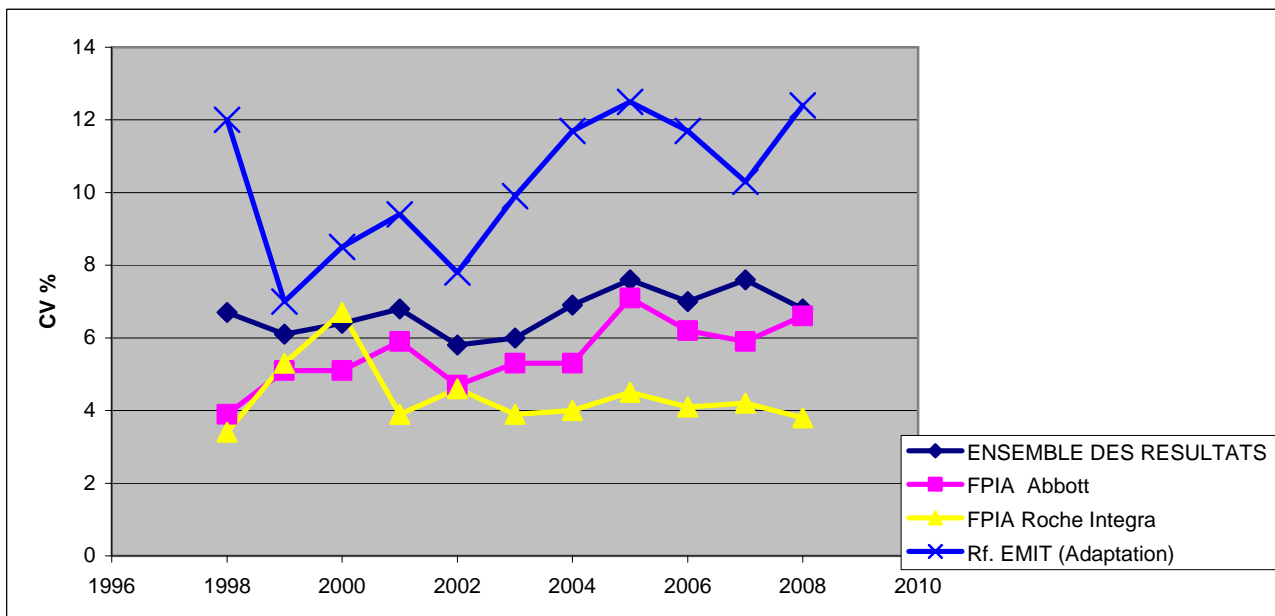
On constate une quasi disparition de la méthode EMIT pourtant à l'origine des dosages des médicaments ! La diminution de la technique FPIA Abbott est manifeste. L'Intégra et le Dimension se maintiennent mais on voit apparaître le Cobas 6000, l'Architect et la technique CEDIA.



On constate là encore une quasi disparition de la méthode EMIT (Rf Siemens) La diminution de la technique FPIA Abbott est manifeste. L'Intégra et le Dimension se maintiennent mais on voit apparaître la turbidimétrie Beckman, le Cobas 6000, l'Architect, la technique Microgenics et une technique sur Vitros FS. L'Advia Centaur garde une petite part de marché.

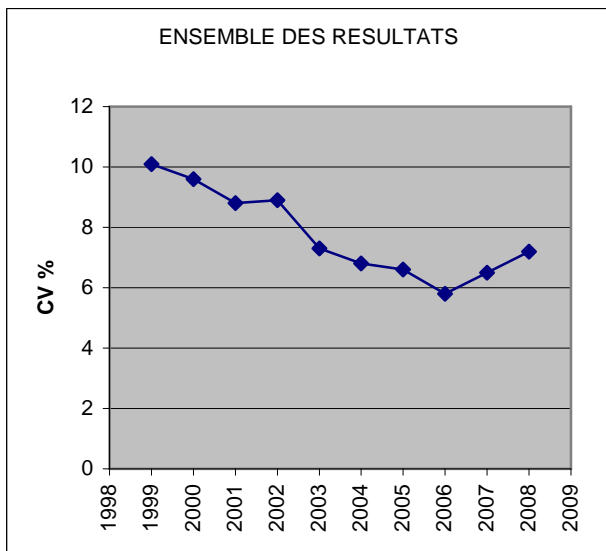
2 – 2 PRECISION DES DIFFERENTES METHODES :

AMIKACINE

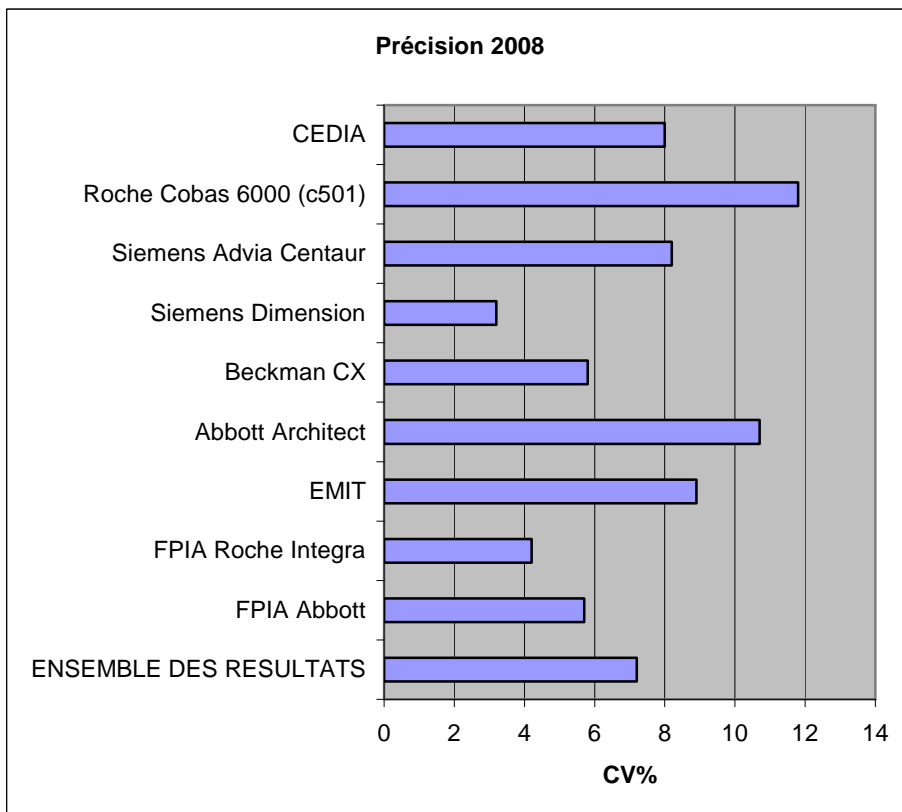


L'adaptation des réactifs EMIT sur différents automates en particulier le Dimension n'est pas sans poser problème en terme de précision. Les réactifs évoluent dans le temps et exigent des calibrations fréquentes à pratiquer dès que les contrôles quotidiens ne sont pas satisfaisants

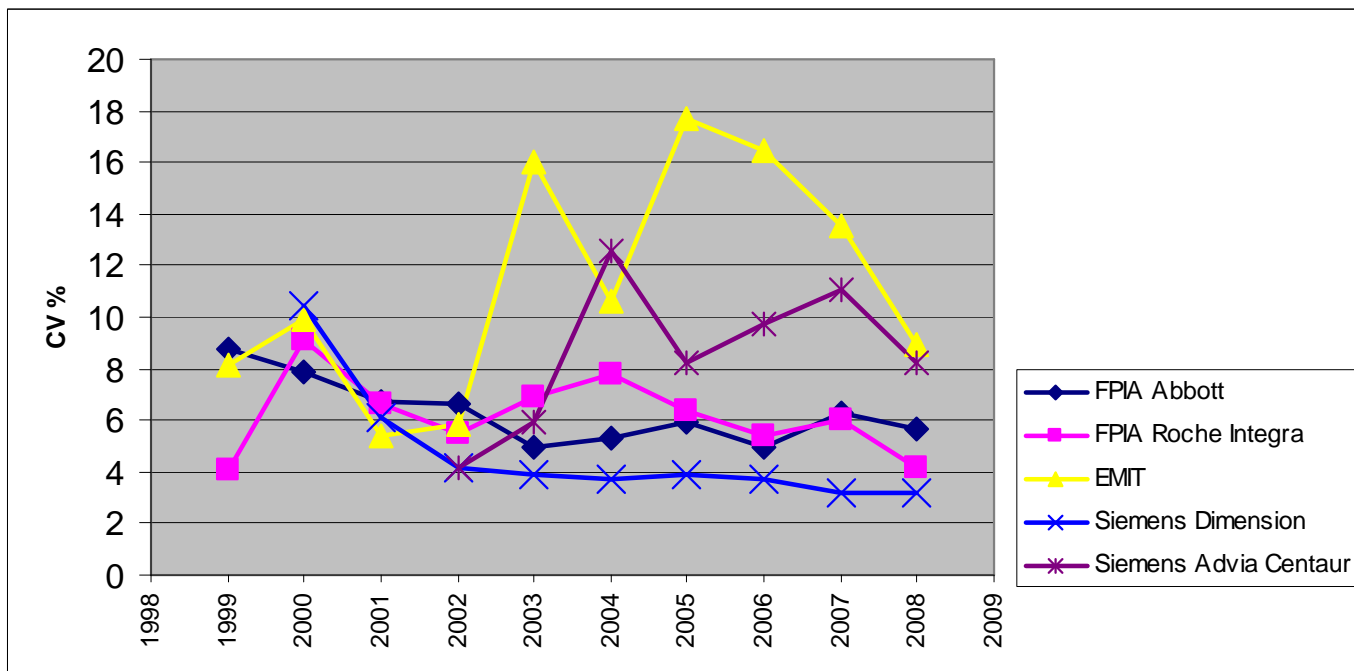
GENTAMICINE



On constate, au cours des années, une amélioration globale des performances en terme de précision

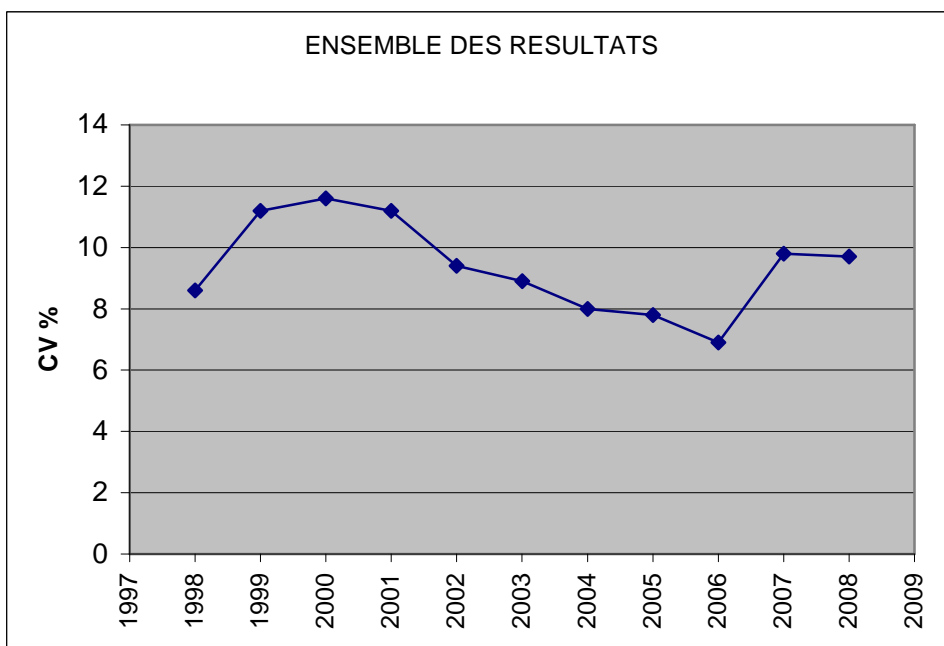


Pour les techniques les plus récentes nous ne faisons apparaître que les résultats de l'année dernière. Ces résultats sont à pondérer avec la taille des effectifs (Cf popularité des techniques)

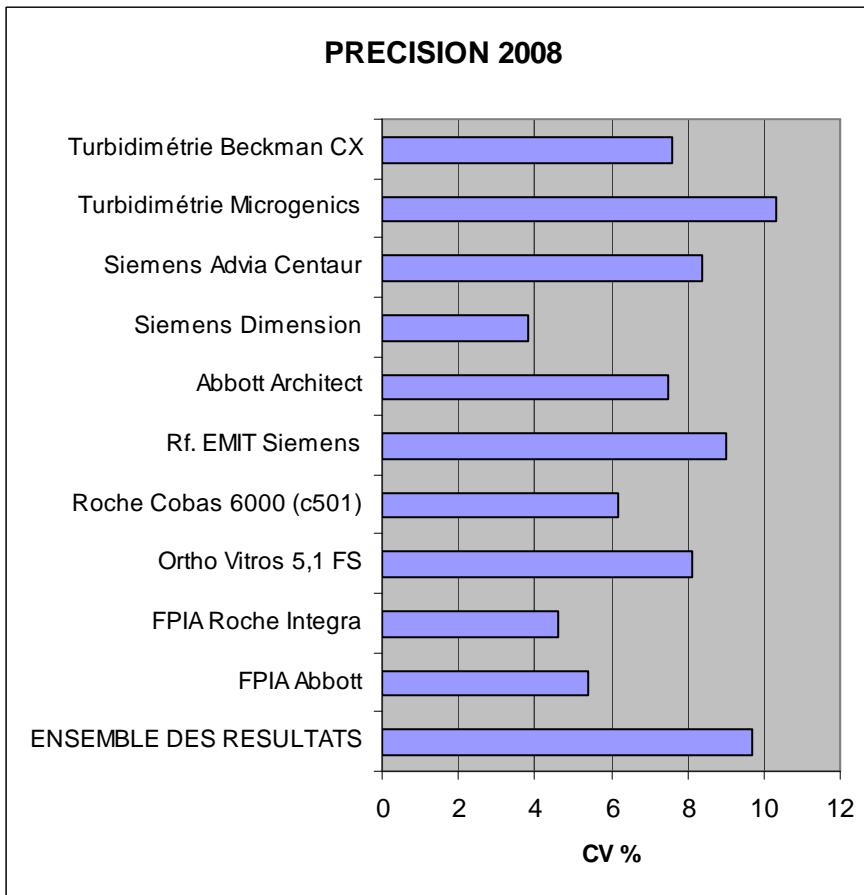


Les résultats obtenus sur les techniques les plus diffusées sont bons, CV en général inférieurs à 8%.

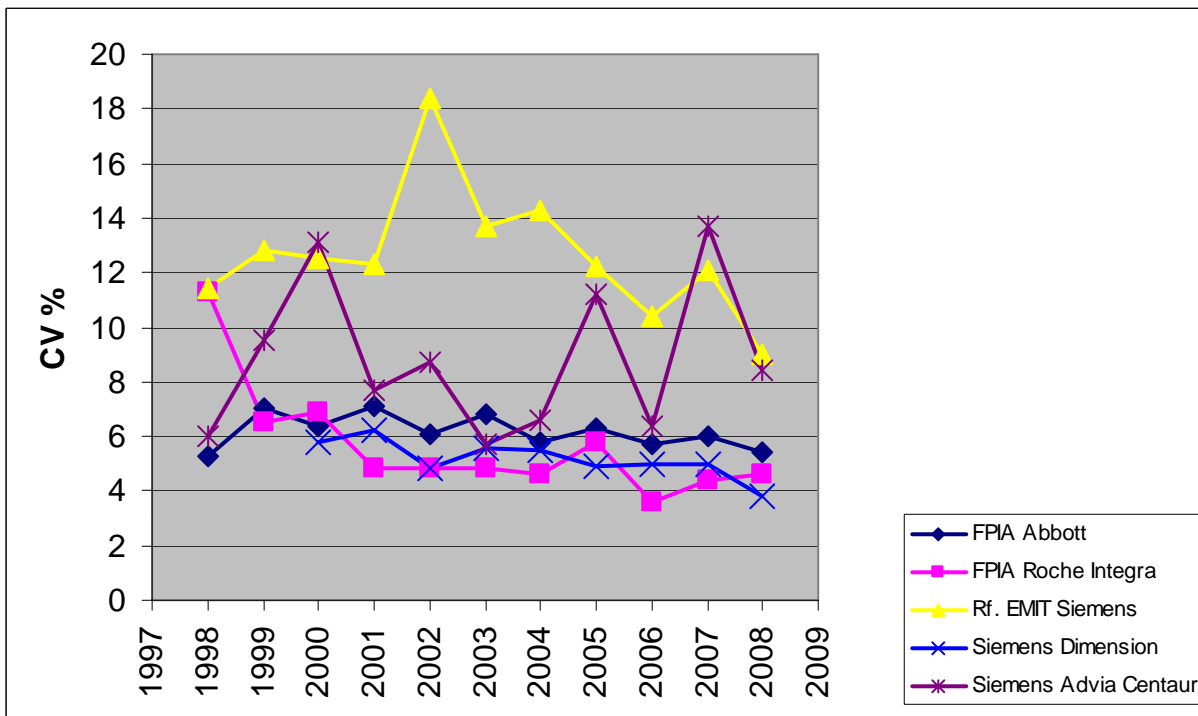
VANCOMYCINE



Précision moyenne inférieure à 10% depuis 2002



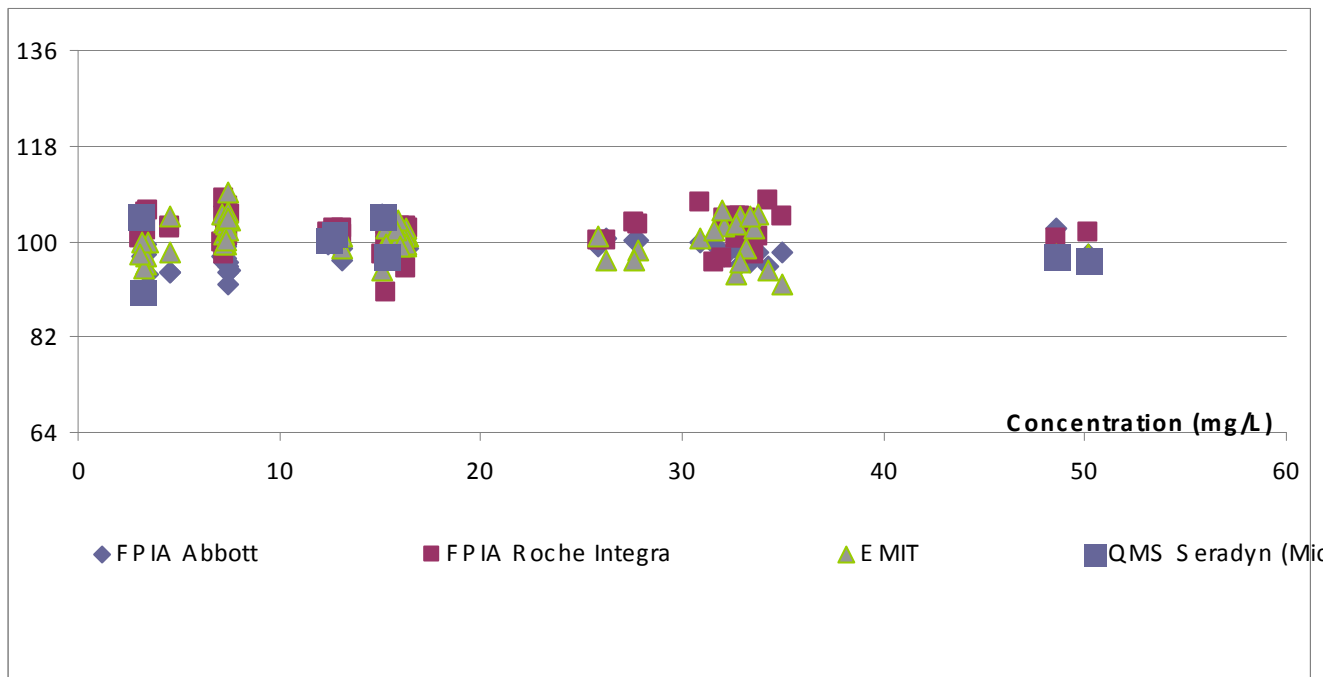
Pour les techniques les plus récentes nous ne faisons apparaître que les résultats de l'année dernière. Ces résultats sont à pondérer avec la taille des effectifs (Cf popularité des techniques)



Les résultats obtenus sur les techniques les plus diffusées sont bons, CV inférieurs à 8%.

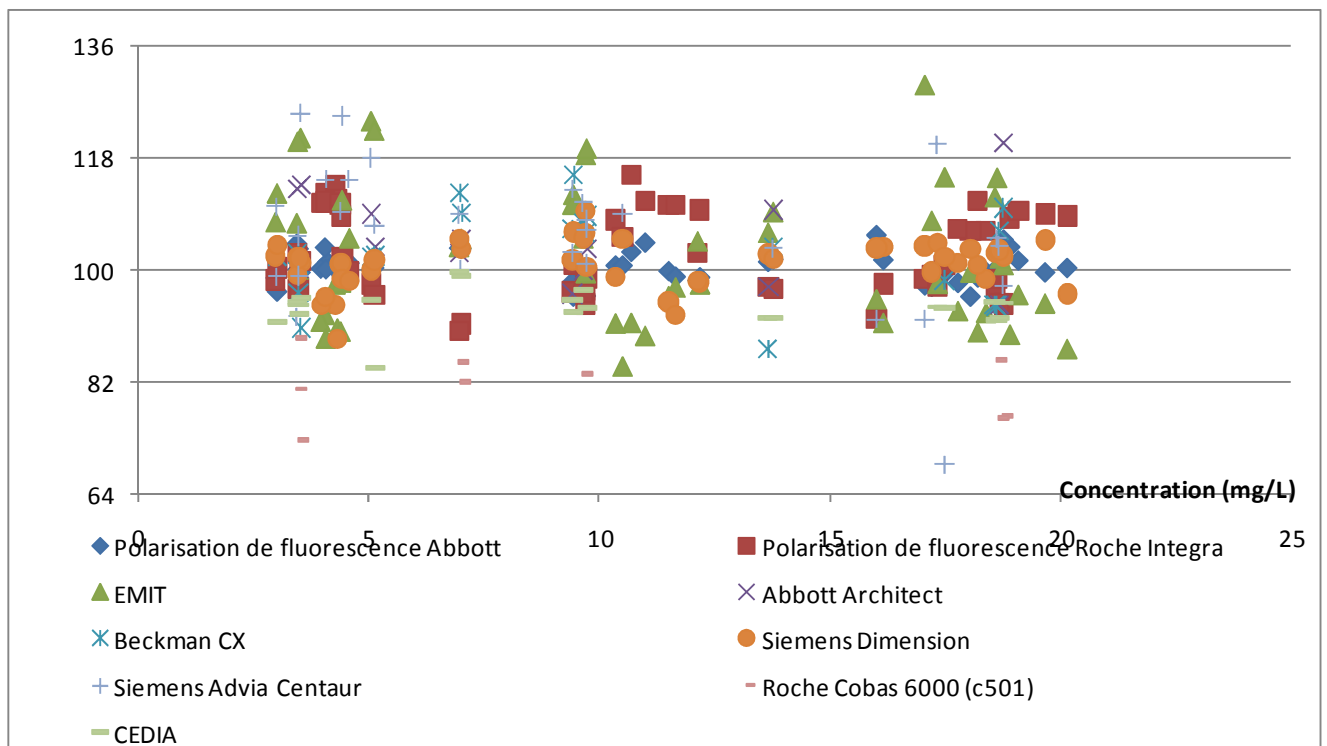
2 – 3 EXACTITUDE

AMIKACINE



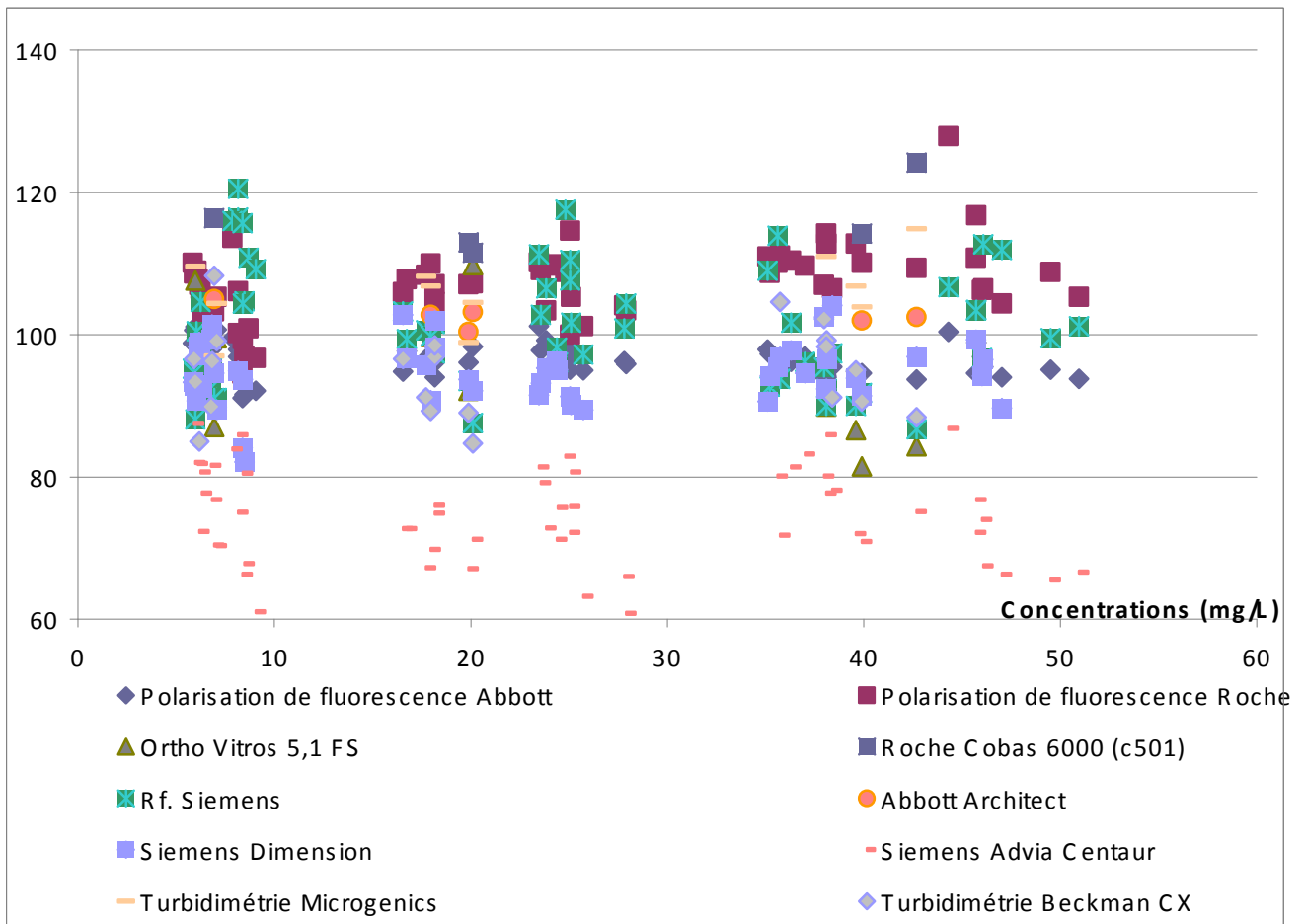
Toutes les techniques rendent les mêmes résultats

GENTAMICINE



Les résultats obtenus sur Cobas 6000 sont inférieurs à ceux obtenus avec les autres techniques. Nous recherchons une éventuelle cause liée à la préparation des contrôles.

VANCOMYCINE



Les résultats obtenus sur Advia Centaur sont systématiquement plus bas que ceux obtenus avec les autres techniques, ce qui peut être très gênant pour faire de l'adaptation de posologie.

CONCLUSION

Les dosages sanguins des aminosides et de la Vancomycine sont indispensables pour s'assurer d'une efficacité thérapeutique et pour prévenir les toxicités.

Il y a peu de méthodes disponibles pour doser l'Amikacine ; les méthodes FPIA Abbott ou Roche sur Intégra donnent de bons résultats, par contre les adaptations des réactifs EMIT sont délicates et nécessitent un suivi rapproché.

On dispose d'un grand nombre de techniques pour doser la Gentamicine et la Vancomycine ; la plupart des méthodes actuelles donnent des résultats satisfaisants. Il faut garder à l'esprit le décalage des résultats de Vancomycine sur l'Advia Centaur qui peut être gênant pour les adaptations de posologie.