

# Les aminosides, c'est pas automatique

Dr Carine GREIB  
Médecine Interne et Maladies Infectieuses  
Hôpital Haut-Lévêque



**L'endocardite**  
dans tous  
ses états



**CHU**  
Hôpitaux de  
**Bordeaux**

# Les aminosides, c'est pas automatique

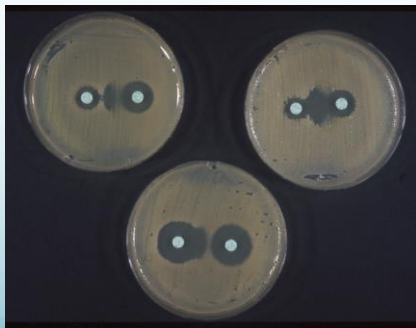
- Une intention louable
- Des inconvénients non négligeables
- Un manque de preuves solides sur leur apport réel in vivo
- Des alternatives qui existent.



Aux aminosides  
l'infectiologie  
reconnaissante

# Tout part pourtant d'un bon sentiment...

- Pourquoi utiliser des aminosides?
  - Pour rechercher une synergie
  - Pour diminuer la durée de la bactériémie
  - Pour prévenir l'émergence de résistances



# Des effets secondaires loin d'être négligeables

- Néphrotoxicité
  - Nécrose tubulaire
  - Facteurs de risque

Situations à risque d'hypoperfusion rénale	Situations majorant la néphrotoxicité
Age > 75ans	Néphropathies préexistantes
déshydratation	Association à d'autres néphrotoxiques
Furosémide, IEC, ARA II, AINS	Durée de traitement > 5-7 jours
Ins. card. gauche, hypovolémie, choc	
hypoalbuminémie	
Cirrhose sévère	

# Des effets secondaires loin d'être négligeables

- Néphrotoxicité
  - Etudes randomisées contrôlées dans les EI
    - $\beta$ lactamine versus  $\beta$ lactamine + aminosides
    - RR néphrotoxicité dans le bras bithérapie : 2,22 (95% CI 1,11-4,35)
    - Ajout d'AG : diminution significative et prolongée de la clairance chez 27% des patients en bithérapie vs 8%
    - Diminution prolongée de 50% de la clairance : 7% en bithérapie, 0% en monothérapie

# Des effets secondaires loin d'être négligeables

- Ototoxicité
  - Parfois sous-estimée
  - Atteinte vestibulaire réversible
  - Atteinte cochléaire irréversible



# Un maniement parfois difficile

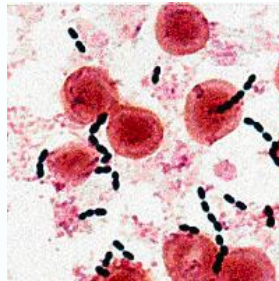
- Nécessité de dosages
  - ATB concentration dépendant, efficacité fonction de  $C_{max}/C_{MI}$
  - « pic » pour l'efficacité
  - « vallée » pour la toxicité
  - Adapter la dose et l'interdose aux résultats
  - Pb pratiques, pb d'horaires, pb d'interprétation, pb de coût



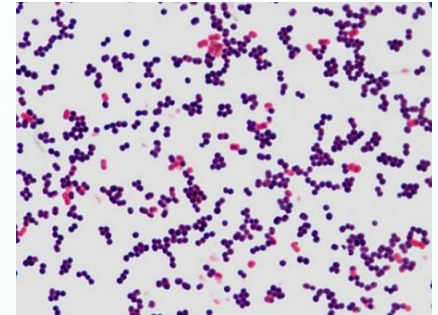
# Une synergie *in vitro* et sur modèles animaux



Streptocoque



Entérocoque



Staphylocoque

## Synergie aminosides- $\beta$ lactamines démontrée

*In vitro*

Sur modèles animaux d'EI

# Une synergie qui peine à démontrer son intérêt *in vivo*

<b>étude</b>	<b>bactérie</b>	<b>N</b>	<b>âge</b>	<b>B lactamine</b>	<b>aminoside</b>
Abrams, 1979	SAMS	36	Adultes enfants	Oxacillin/cefalotin	gentamicine
Korzeniowski, 1982	SAMS	150	adultes	Nafcilline	gentamicine
Sexton, 1998	Strepto sp	67	Adultes	Ceftriaxone	gentamicine
Ribera 1996	SAMS	74	Adultes (drogues IV)	Cloxacilline	gentamicine

Ronit M, International Journal of Antimicrobial Agents, 2011

Leibovici L, International Journal of Antimicrobial Agents, 2010

Falagas ME, JAC, 2006

# Une synergie qui peine à démontrer son intérêt *in vivo*

- Pas de différence entre  $\beta$ lactamine seule et  $\beta$ lactamine + aminoside en terme de
  - Mortalité
  - Succès du traitement
  - Succès du traitement sans chirurgie
  - Taux de rechute
- Toxicité rénale significativement plus élevée en bithérapie

Ronit M, International Journal of Antimicrobial Agents, 2011  
Leibovici L, International Journal of Antimicrobial Agents, 2010  
Falagas ME, JAC, 2006

# Une synergie qui peine à démontrer son intérêt *in vivo*

- Hypothèses pour expliquer ces résultats
  - Pas assez de patients inclus
  - Nécessité de grandes études multicentrique internationales
  - Conditions optimales pour la synergie *in vitro* ≠ conditions observées *in vivo*

# Pas mieux sur l'émergence de résistances

- Emergence de résistance pas toujours regardée dans les études
- Méta analyse des essais randomisés contrôlés (pas uniquement EI)
  - 8 essais
  - Pas de bénéfice à l'association en terme d'apparition de résistance
  - Idem pour les surinfections.

# Diminution de la durée de la bactériémie

- Permettrait d'être plus rapidement efficace
- Et de réduire la durée de traitement?
  - Par ex. Septo sensible à pénicilline
  - Ceftriaxone 4 sem. Vs Ceftriaxone + genta 2 sem.
  - Ttt plus court, mais aminoside pendant 14 jours...

# Quelles alternatives aux aminosides? Rester en monothérapie?

- Cf méta-analyses précédentes... pas de bénéfice démontré à ajouter un AG
- Déjà recommandé pour les Streptocoques sensibles sur valves natives
- Apport de la Dapto : essai randomisé non infériorité vs  $\beta$ lactamine ou vanco + genta

# Quelles alternatives aux aminosides? Autres associations?

- Fluoroquinolones, acide fusidique, dalacine ...
- Dapto + fosfo, Bactrim, oxacilline...
- Preuves?
- A discuter selon terrain, localisations secondaires ...
- Apport de la Rifampicine
  - En relais des aminosides?
  - Intérêt si présence de matériel
  - Non dénuée d'effets secondaires



# Ceftriaxone – Amoxicilline sur les *Enterococcus faecalis*

- Association synergique in vitro et dans les modèles animaux
- Chez homme, étude prospective observationnelle de 291 EI
  - Pas de différence entre Amox-Ceftriaxone et Amox-Aminosides pour mortalité, échec, rechute
  - Plus d'arrêts de traitement pour effets secondaires dans bras avec aminoside.

# Les aminosides ne doivent être ni systématiques ni automatiques dans les EI

- Utilisation au tout début, en probabiliste
- Après qq jours, balance bénéfique/risque à étudier en considérant les alternatives existantes
- Besoin de larges études randomisées pour répondre (enfin) définitivement à la question de leur bénéfice clinique