



Les aminosides : vers un équilibre bénéfique/risque

**12^{èmes} Journées Scientifiques de la
Société Française de la Mucoviscidose**

Laurence Dubourg

Exploration fonctionnelle rénale – service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension

Hôpital Edouard Herriot, Lyon



12èmes Journées Scientifiques de la Société Française de la Mucoviscidose

Déclaration de liens d'intérêt potentiels

Les aminosides : vers un équilibre bénéfique/risque

Laurence Dubourg, exploration fonctionnelle rénale, Lyon

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

HISTORIQUE

- 1944: découverte de la Streptomycine par Waksman et Schatz
- à partir de *Streptomyces* (*Actinomyces*) griseus
- action sur les BGN aérobies et *Mycobacterium tuberculosis*
- prix Nobel en 1952



346266 [RM] © www.visualphotos.com



BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

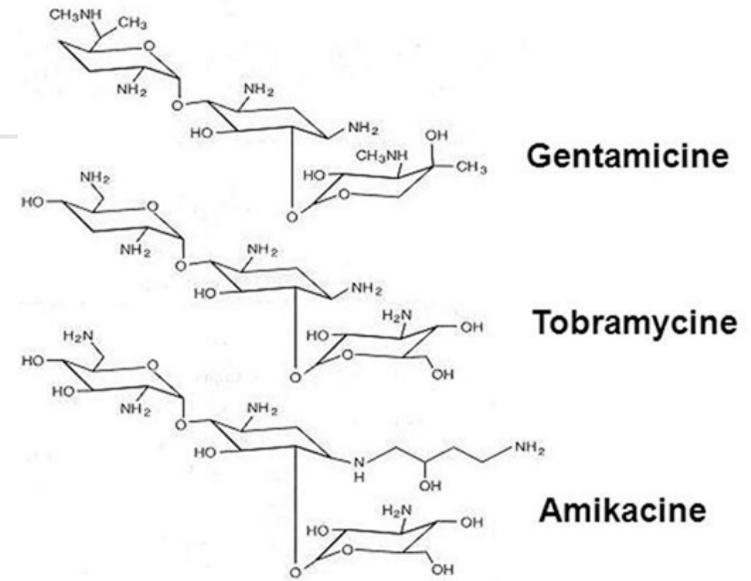
The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Gaddum, Dr. F. R. G. Heat, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tyler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:

<i>Brompton Hospital, London.</i> —Clinician: Dr. J. W. Crofton, Streptomycin Registrar (working under the direction of the honorary staff of Brompton Hospital); Pathologists: Dr. J. W. Clegg, Dr. D. A. Mitchison.	<i>Bangour Hospital, Bangour, West Lothian.</i> —Clinician: Dr. I. D. Ross; Pathologist: Dr. Isabella Purdie.
<i>Colindale Hospital (L.C.C.), London.</i> —Clinicians: Dr. J. V. Harford, Dr. R. J. Douglas Smith, Dr. W. E. Seel; Pathologists (Central Public Health Laboratory): Dr. G. B. Forbes, Dr. H. D. Holt.	<i>Killingbeck Hospital and Sanatorium, Leeds.</i> —Clinicians: Dr. W. Sisson Gilmore, Dr. A. M. Keevie; Pathologist: Professor J. W. McLeod.
<i>Harefield Hospital (M.C.C.), Harefield, Middlesex.</i> —Clinicians: Dr. R. H. Brent, Dr. L. E. Houghton; Pathologist: Dr. E. Nassau.	<i>Northam Hospital (L.C.C.), Winklesore Hill, London.</i> —Clinicians: Dr. F. A. Nash, Dr. R. Sheelton; Pathologists: Dr. J. M. Alton, Dr. A. Mohan.
	<i>Sally Hospital, Sally, Glas.</i> —Clinicians: Dr. D. M. E. Thomas, Dr. L. R. West; Pathologist: Professor W. H. Tyler.

The clinicians of the centres met periodically as a working subcommittee under the chairmanship of Dr. Geoffrey Marshall; so also did the pathologists under the chairmanship of Dr. R. Cruickshank. Dr. Marc Daniels, of the Council's scientific staff, was responsible for the clinical co-ordination of the trials, and he also prepared the report for the Committee, with assistance from Dr. D. A. Mitchison on the analysis of laboratory results. For the purpose of final analysis the radiological findings were assessed by a panel composed of Dr. L. G. Blair, Dr. Peter Kerley, and Dr. Geoffrey S. Todd.

STRUCTURE

- Les aminoglycosides : unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine ($-\text{NH}_2$)
- petite taille, très hydrophiles

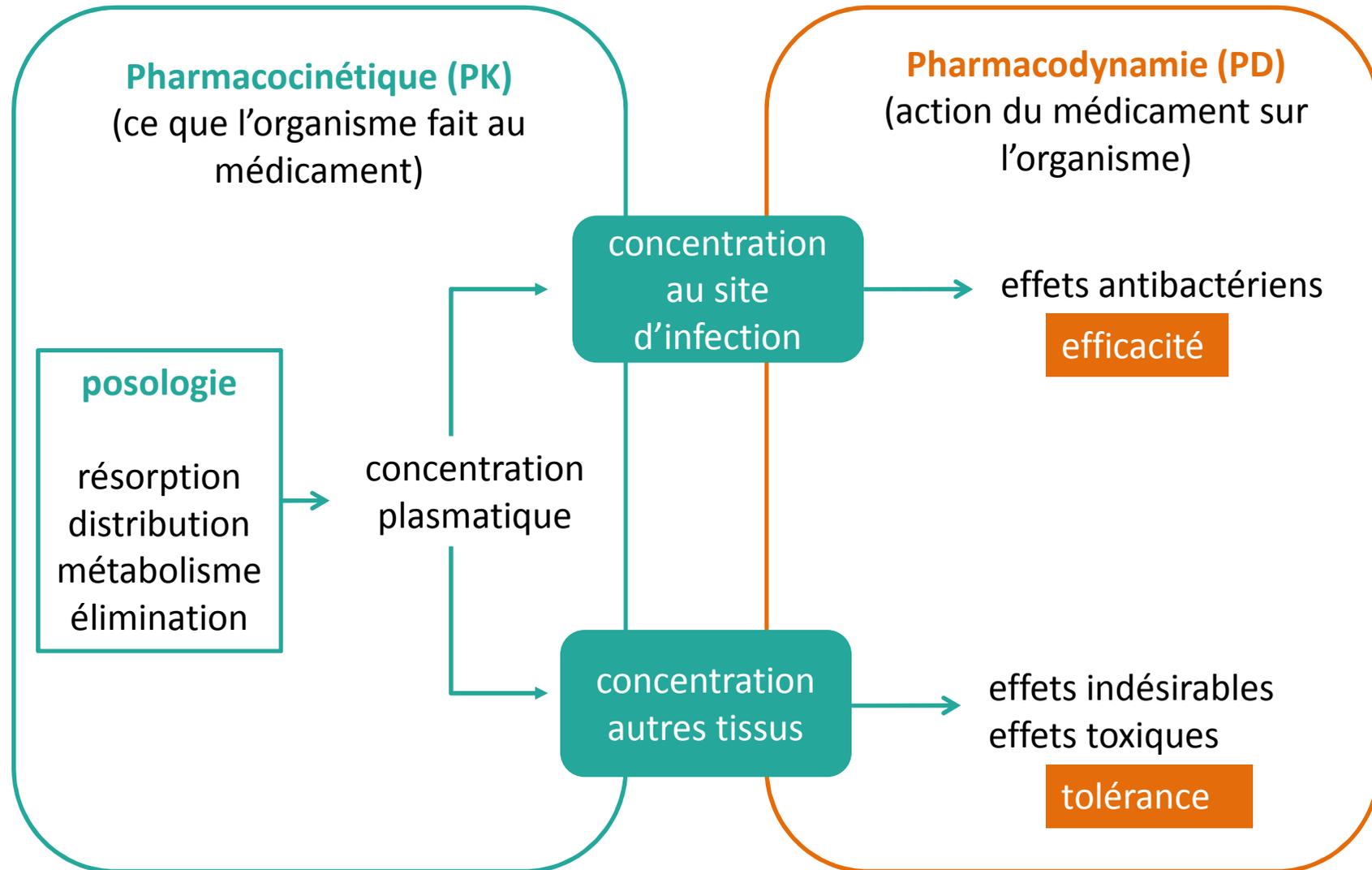


Origine naturelle (bactéries)		Origine semi-synthétique
Streptomyces (mycine)	Actinomyces (micine)	
streptomycine tobramycine néomycine kanamycine	gentamicine (sisomycine)	amikacine netilmicine Isepamicine

FORMES DISPONIBLES

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	
amikacine	AMIKACINE [®]	IV, IM	
gentamicine	GENTAMICINE [®]	IV, IM	
tobramycine	TOBRAMYCINE [®] NEBCINE TOBI [®]	IV, IM IV, IM aérosols	
netilmicine	NETROMICINE [®]		Supprimé en France
streptomycine	STREPTOMYCINE [®]	IM, IV	
spectinomycine	TROBICINE [®]	IM	plus commercialisé en 2017
néomycine	Contenu dans: POLYGYNAX [®] , CHIBRO CADRON [®] , etc	Locale (vaginale, collyre, auriculaire) en association	

RAPPELS



AMINOSIDES

Pharmacocinétique (PK)
(ce que l'organisme fait au médicament)

posologie
résorption
distribution
métabolisme
élimination

- pas d'absorption entérale
- hydrosoluble
- faible fixation protéique
- pic rapide en 30 à 90 min
- $\frac{1}{2}$ vie 2h
- vol distribution faible (0,3 à 0,4 l/kg)
- élimination rénale sous forme inchangée
- élimination digestive = 0

- distribution secteur extracellulaire
- faible diffusion tissulaire

- concentration rein
- concentration oreille interne

- pas de sélection de résistances dans la flore intestinale

Modification PK mucoviscidose
augmentation du Vd +++
(IR avancée)

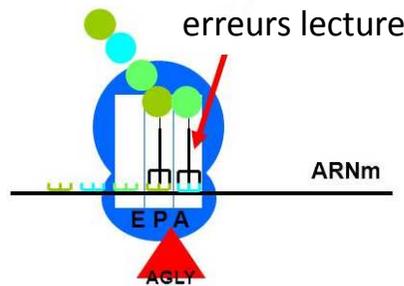
→ **posologies ↑**

AMINOSIDES

Pharmacodynamie (PD)
(action du médicament sur l'organisme)

Efficacité
effets
antibactériens

Mécanisme action
inhibition de la synthèse
protéique
fixation sous unité 30S du
ribosome



spectre large +++:
staphylocoques,
entérobactéries,
pseudomonas, etc...

bactéricidie rapide,
concentration-
dépendante

absence d'effet
inoculum

effet maximal si
 $\text{pic/CMI} \geq 8 \text{ à } 10$

effet post
antibiotique
prolongé

mais mucoviscidose :

- germes avec CMI élevée
- faible diffusion bronches, poumons

posologies ↑
durées prolongées

AMINOSIDES

Pharmacodynamie (PD)
(action du médicament sur l'organisme)

Tolérance
Toxicité
rein - oreilles



Toxicité rénale

Toxicité cochléo-vestibulaire
• concentration dans le liquide endolymphatique



• durée dépendante > 7j

• dose dépendante ?
• Cmax?

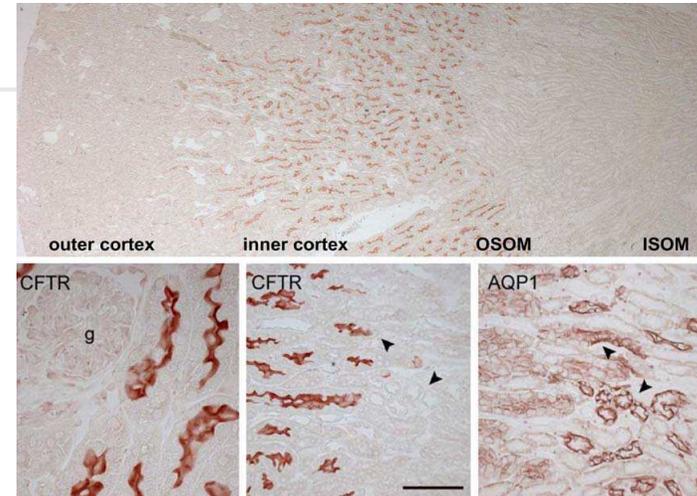
• rythme d'injection ?

• déterminisme génétique (mutation A1555G)

FONCTION RENALE et MUCO

- Atteinte rénale
 - primitive : mal définie ?
 - CFTR
 - surtout partie terminale tube proximal
 - rôle dans endocytose
 - souris knock-out pour CFTR
 - tubulopathie proximale à minima
 - ↓ accumulation de gentamicine de 15%
 - pas étude chez l'homme
- secondaires : causes multiples
 - toxicité médicamenteuse
 - infection chronique
 - diabète
 - lithiases, néphrocalcinose

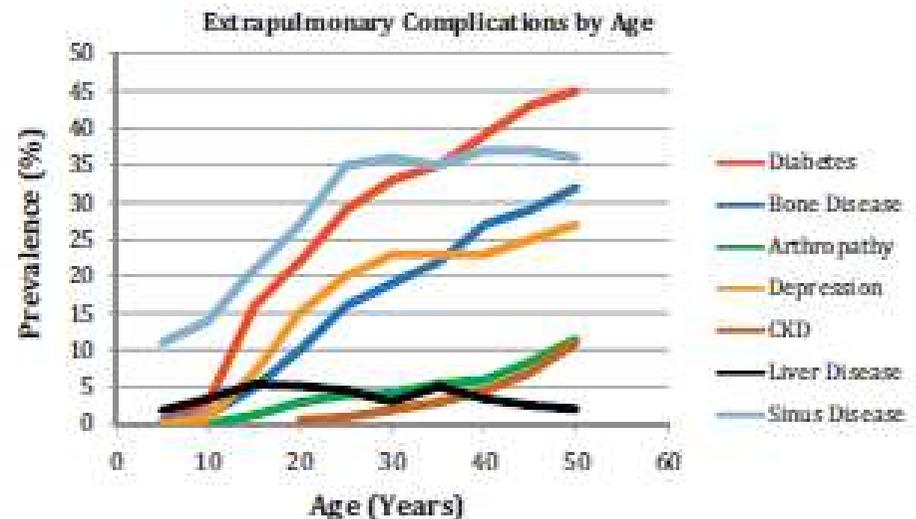
Localisation de CFTR dans le rein de souris



Membrane apicale/ Endosome du tube proximal - BLA - Tube collecteur

Jouret, JASN, 2007

Quon, Paediatric Respiratory Reviews :



FONCTION RENALE et MUCO

- Enfants :
 - hyperfiltration ?
- Adultes :
 - Al-Aloul *Pediatr Pulmonol* 2005
 - 80 patients âgés de $24,2 \text{ years} \pm 7,6$ (range 16–56)
 - 42,5% patients ont un DFG $< 80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Prestidge, Pediatr Nephrol, 2011

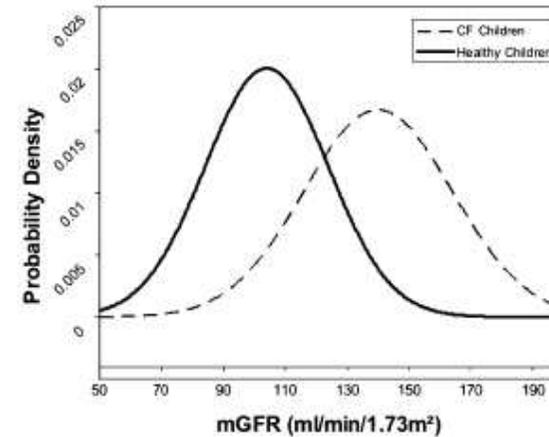
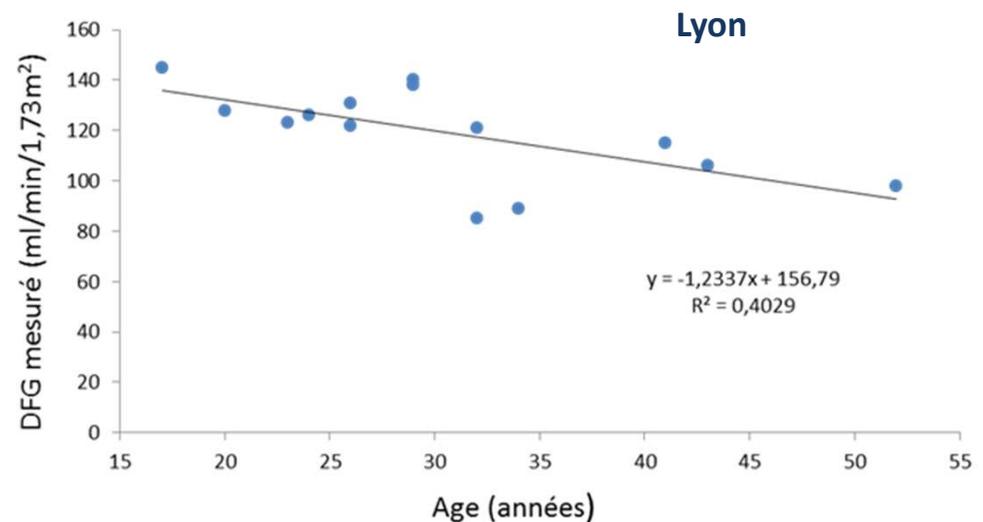


Fig. 1 Distribution of measured GFR: cystic fibrosis^a versus healthy^b children. ^aStudy population ($n=63$) mGFR using ^{99m}Tc-DTPA; ^bPiepsz 2006 Study ($n=623$) mGFR using ⁵¹Cr-EDTA



NEPHROTOXICITE AIGUE

- Définition de l'IRA (Pcréat)
 - pRIFLE /RIFLE (↓ de eDFG ou diurèse)
 - AKIN ou KDIGO (↑Pcréat ou diurèse)
- Toxicité aiguë : diminution du DFG **sous estimée +++**
 - enfants :
 - tt ≥ 5 jours → 20 à 30 % d'IRA (*Zappitelli, NDT, 2011*)
 - tt par aminosides pour exacerbation muco : 14% IRA (*Downes, pediatr nephrol, 2015*)
 - adultes
 - 55 centres UK : 10,5 cas IRA/10 000 patients muco/an (*Bertenshaw, Thorax, 2007*)
 - 21/24 cas IRA entre 1997-2004 liée aux aminosides (*Smyth, Thorax 2008*)
- Toxicité aiguë tubulaire : **sous estimée +++** (constante?)
 - NAG (enz lysozomiale – tube prox)
 - ↑ NAG x 3,5 entre J1 et J14 et retour à la normale (*Etherington, J Cyst Fibrosis, 2007*)
 - mais ↑ souvent avant début du tt

NEPHROTOXICITE CHRONIQUE

- Enfants :
 - RR de développer un/des signe(s) d'atteinte rénale chronique 6 mois après 1 épisode IRA lié aux aminosides = 3,84 [1.57-9.40] (*Menon, J pediatr, 2014*)

- Adultes :
 - Al Aloul 2005 : ↓ DFG chez 31 à 42% des adultes et associée à la dose cumulée
 - Petersen 1987 : pas corrélation entre dose cumulée aminosides et DFG

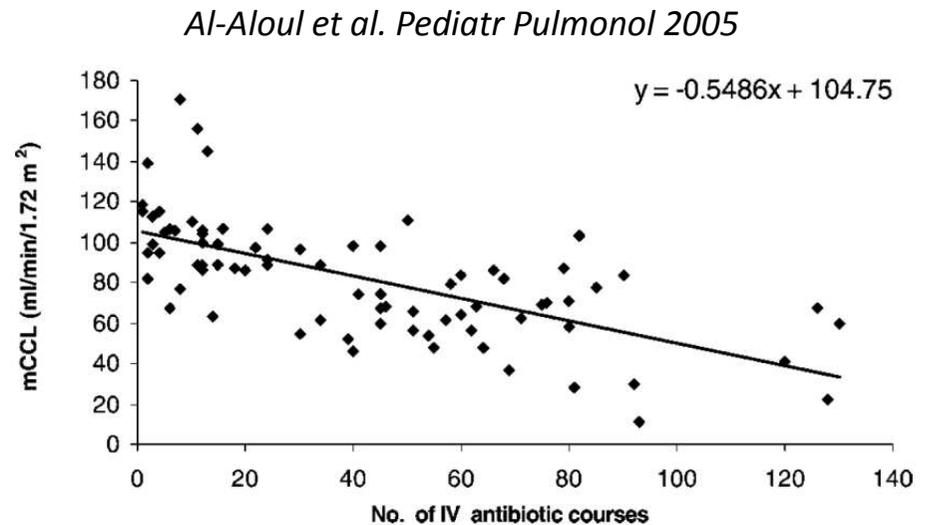
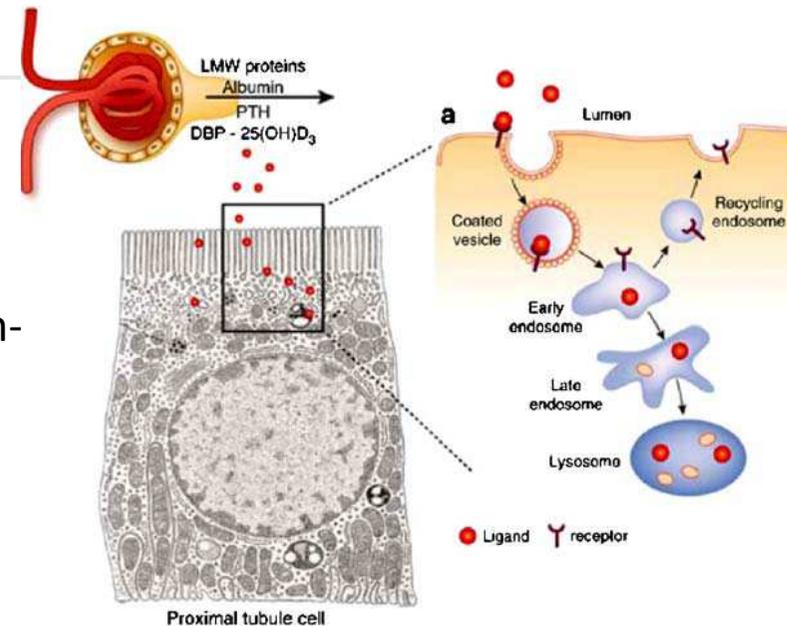


Fig. 2. Correlation between renal function (mCCL) and lifetime use of IV nephrotoxic antibiotics (courses containing aminoglycosides and/or colistin). $r = 0.65$, $P < 0.00001$.

- Interprétation difficile du fait des différences dans protocoles de prescription, de surveillance, de mesure du DFG

NEPHROTOXICITE

- Toxicité proximale : pourquoi?
 - endocytose par le récepteur multi ligant megalin-cubilin
 - accumulation dans les lysosomes, appareil de golgi et RE
 - fixation aux phospholipides et inhibition des phospholipases → accumulation de phospholipides
 - libération des aminosides dans la cellule et activation apoptose mitochondriale
 - nécrose/apoptose tubulaire
 - ± ↓ DFG
- Accumulation corticale +++
 - 20 x concentration sérique



J Am Soc Nephrol, 2007

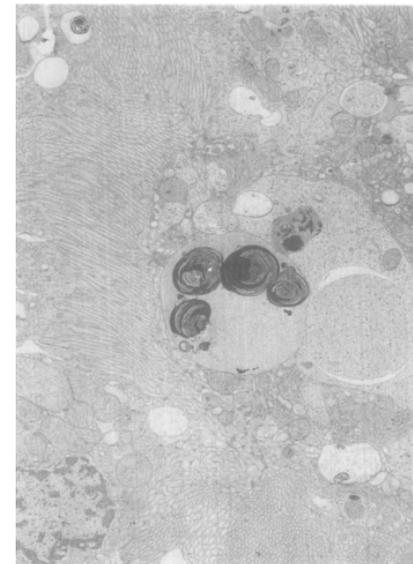


Figure 4. Ultrastructural appearance of myeloid bodies accumulating in lysosomes of proximal tubular cells after treatment with aminoglycosides at low doses (gentamicin, 4 mg/kg, four days). Osmiophilic (dark) lamellar structures are clearly seen partly filling the lysosome at the center of the picture. Note that the brush border and the mitochondria show no alteration (magnification approximately 60,000 \times).

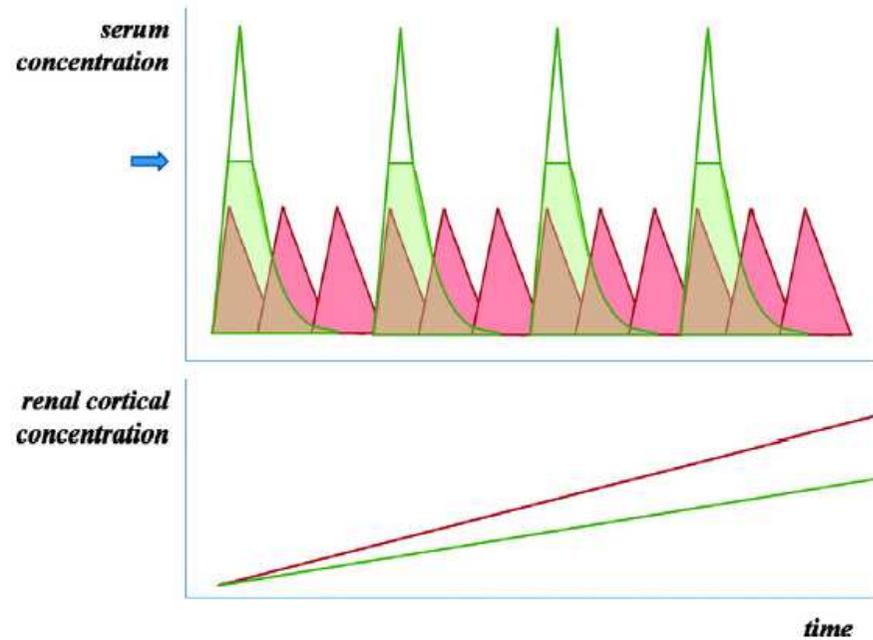
Tulkens, A J Med 1986

PREVENTION

- Diminuer utilisation des aminosides /durée d'administration?
 - recommandations dans la prise en charge sepsis, infections graves
 - durée courte < 5 jours (en général 72 h)
 - mucoviscidose
 - posologies plus élevées
 - durée prolongée (cure de 14 jours)
- Préférer voie locale : aérosolthérapie (tobramycine)
 - augmentation des concentrations locales et diminution exposition systémique
 - attention absorption systémique existe (cas IRA)
- Choix de l'aminoside
 - toxicité néomycine > genta ≥ tobra ≥ amikacine ≥ netilmicine > streptomycine
 - mais à mettre en parallèle avec les résistances (gentamicine et pyocyanique)

PREVENTION

- Intervalles d'administration
 - multi-ligant megalin-cubilin saturable
 - augmentation pic → efficacité
 - diminution accumulation cortex
 - efficacité identique – ↓ toxicité?
- Administration quotidienne



Nazareth, cystic fibrosis, 2013

PREVENTION

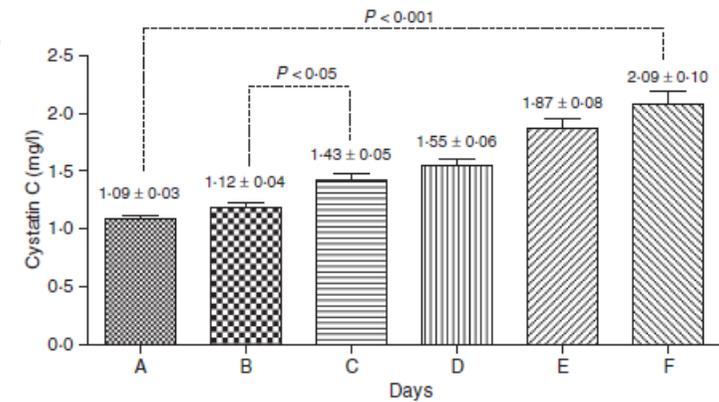
- Surveillance : concentration plasmatique des aminosides
 - recommandations pour les traitements habituels (SPILF)
 - durée ≤ 3 jours : pas de dosage sauf IR < 30 ou patient grave (1^{er} pic)
 - durée > 5 jours : concentration résiduelle après 48h puis deux fois/semaine
 - pic (Cmax) = efficacité
 - 30 minutes après la fin de la perfusion → adaptation dose unitaire
 - résiduelle (Cmin) = tolérance
 - à 24h → adaptation de l'intervalle entre 2 injections
 - pour les traitements des patients muco (doses augmentées- durée 14 jours)
 - consensus ou recommandations ?
 - mesure pic à 30 min puis taux à 3 heures à J0 et J8 → adaptation dose
- Surveillance : paramètres fonction rénale
 - créatinine ? Cystatine C?
 - enzymes tubulaires?
 - NAG, KIM-1
 - (NGAL produite aussi par les cellules épithéliales lésées pulmonaires)

PREVENTION

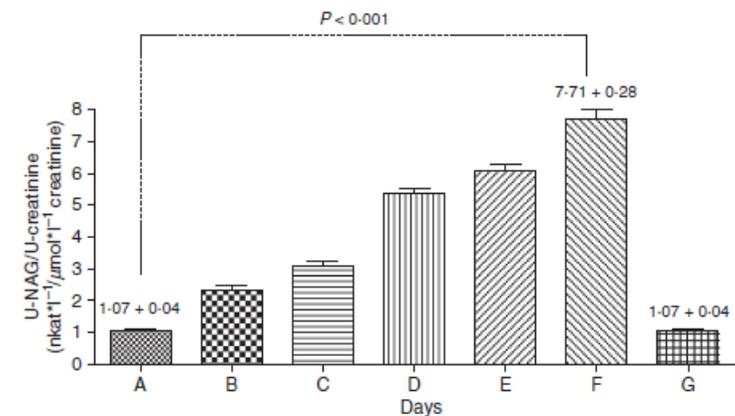
- Perspectives :
 - Anti-oxidants
 - études animales
 - Calcium bloqueurs
 - 1 étude chez 32 patients avec infection urinaire (Vlasiae-Matas, Croat Med, 2000) → amélioration clairance Creat
 - mécanisme? effets?
 - Fosfomycine
 - Inhibition compétitive de la réabsorption proximale
 - étude pilote chez 8 patients adultes (Al Aloul, Thorax, 2004)
 - ↓ protéinurie – pas de modif du DFG
 - Statines
 - inhibition endocytose liée récepteur megaline –cubiline
 - action in vitro et chez le rat
 - étude PROteKT Trial: étude de la rosuvastatine (1 cp/j pdt tt par tobramycine) → en cours

NEPHROTOXICITE : diagnostic

- Toxicité aiguë
 - atteinte glomérulaire
 - créatinine augmentation retardée (2-5j)
 - Cyst C (augmentation 12-24 h) ?
 - marqueurs tubulaires : enzymes urinaires (tube proximal)
 - NAG (N-acetyl- β -D-glucose-aminidase) et AAP (alanine amino-peptidase)
 - NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) mais augmente aussi si atteinte épithéliale pulmonaire
 - KIM-1 (kidney injury molecule 1) : marqueur de nécrose/regénération (en cours d'évaluation)
 - IL-18



Cystatine C à J 0,3,5,7,10 et 12 d'une cure d'amiklin



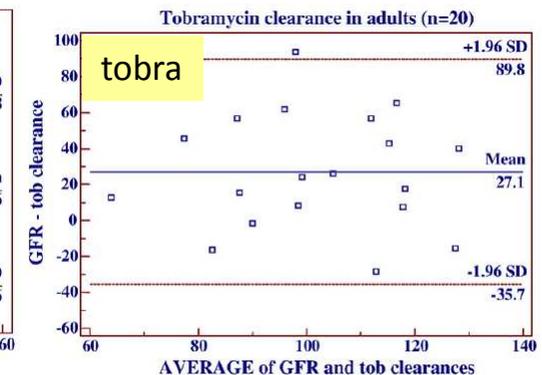
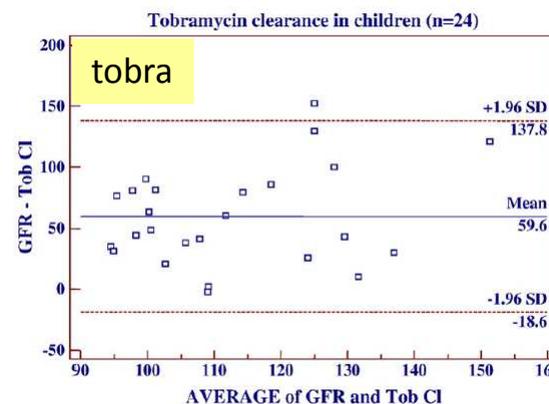
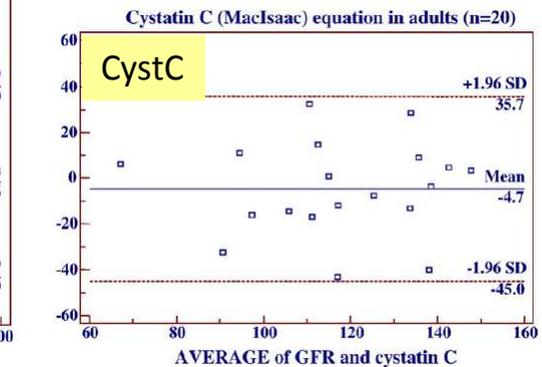
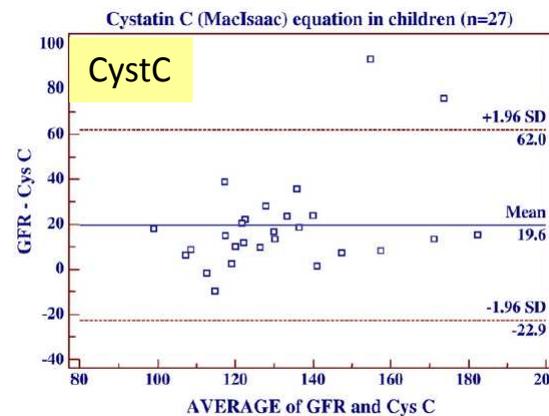
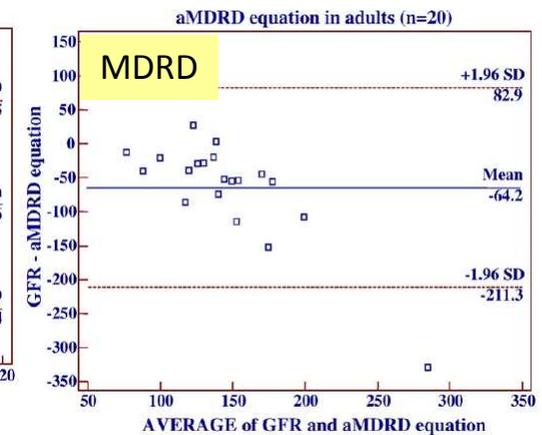
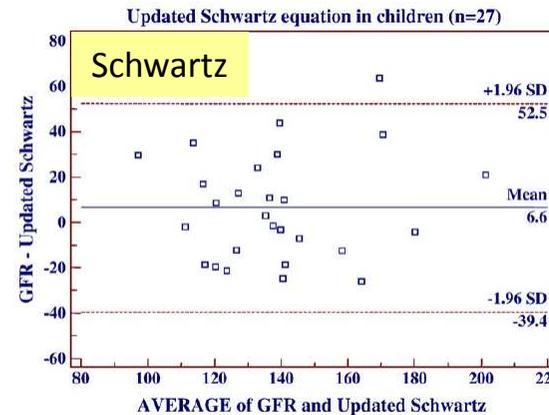
U-NAG/Ucreat à J 0,3,5,7,10 et 12 d'une cure d'amiklin

NEPHROTOXICITE : diagnostic

enfants (n=27)

adultes (n=20)

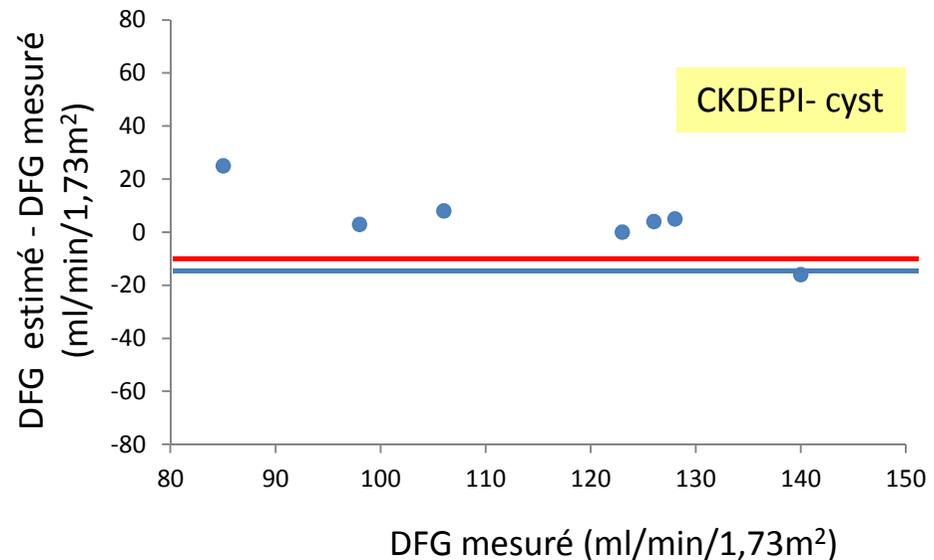
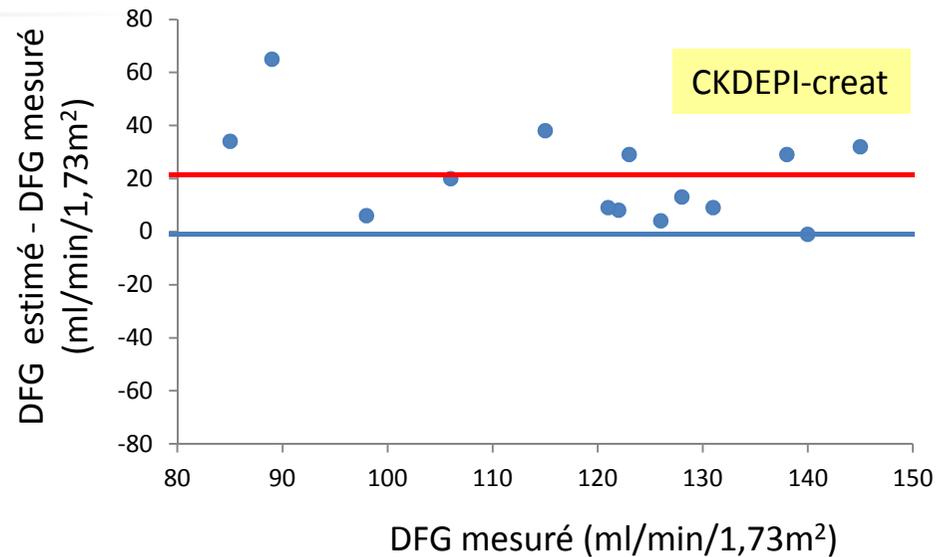
- Toxicité chronique
 - atteinte glomérulaire
 - mesure du DFG (méthode de référence)
 - Pcréat
 - estimation du DFG par les formules (MDRD, CKD-EPI, Schwartz) non fiables
 - Cystatine C meilleure ?
 - clairance de la tobramycine
 - mauvaise corrélation avec le DFG
 - mais mesuré à chaque cure
 - évolution dans le temps?



NEPHROTOXICITE : diagnostic

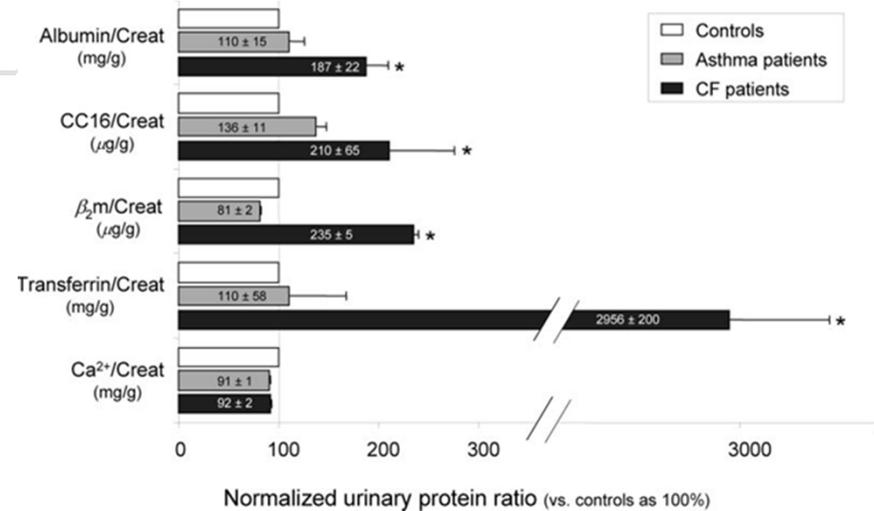
- Toxicité chronique
 - atteinte glomérulaire
 - mesure du DFG (méthode de référence)
 - Pcréat
 - estimation du DFG par les formules (MDRD, CKD-EPI, Schwartz) non fiables
 - Cystatine C meilleure ?
 - clairance de la tobramycine
 - mauvaise corrélation avec le DFG
 - mais mesuré à chaque cure
 - évolution dans le temps?

Lyon



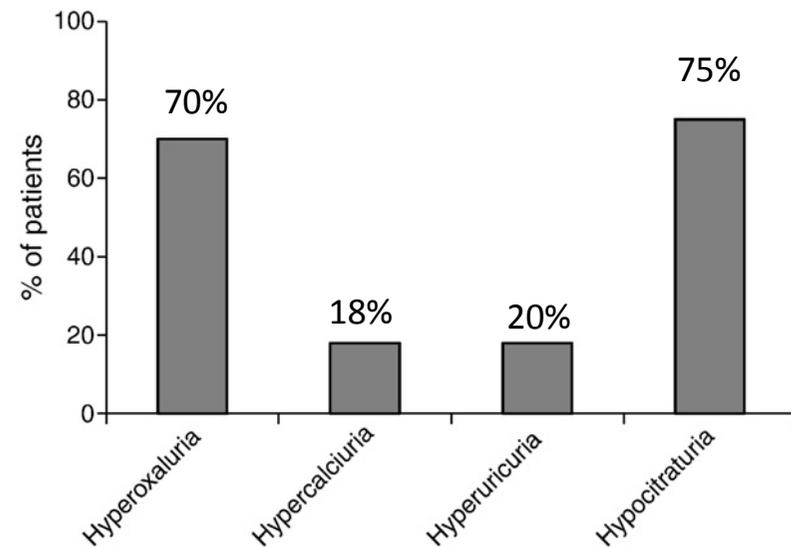
NEPHROTOXICITE : diagnostic

- Toxicité chronique
 - atteinte tubulaire
 - protéinurie tubulaire → risque évolution vers IRC?
 - anomalie du métabolisme des hormones (PTH, Vit D) et du fer (transferrine)
 - diminution de la toxicité des aminosides ?



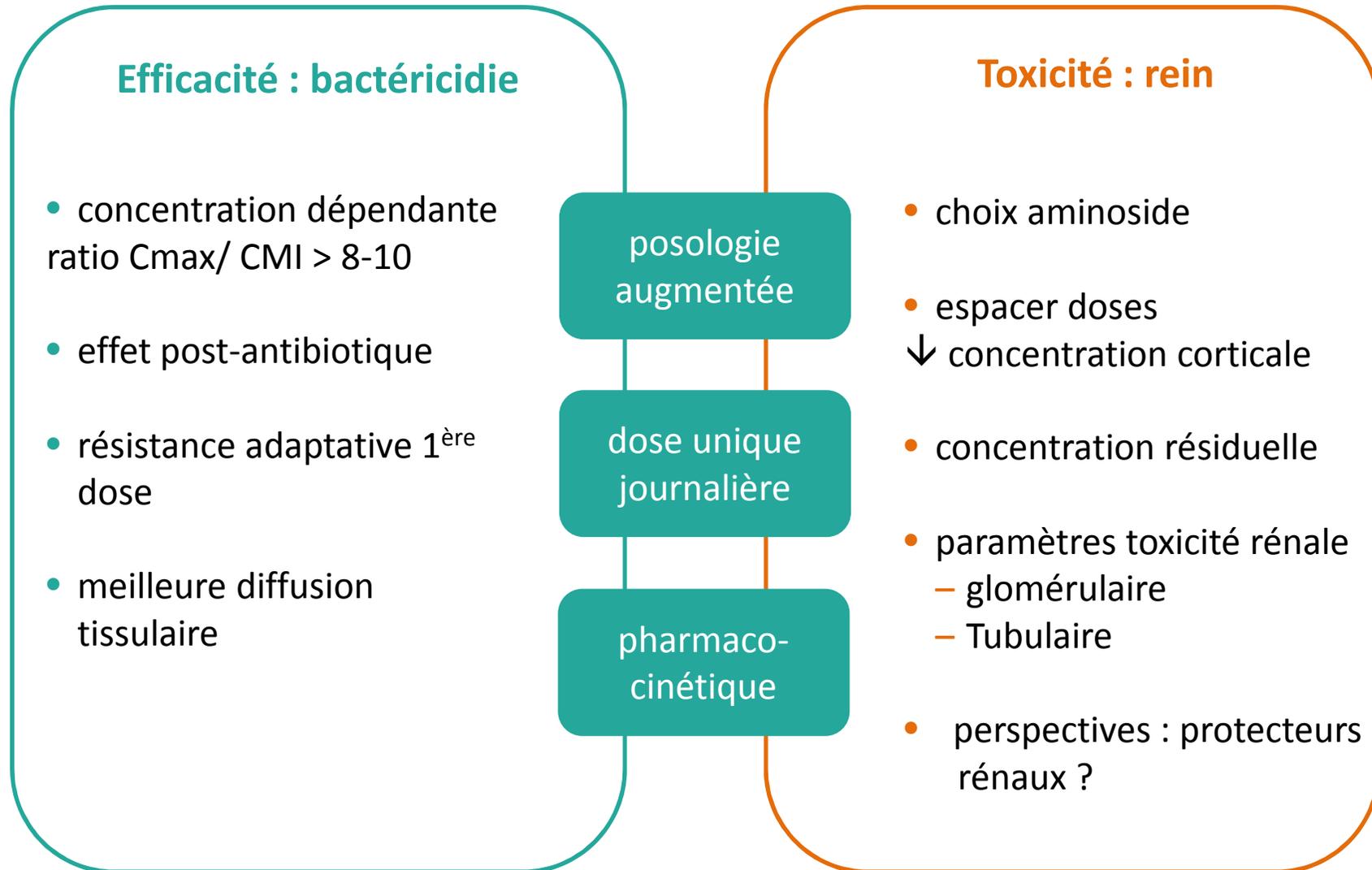
Jouret, JASN, 2007

- risque de maladie lithiasique
 - facteurs multiples
 - rôle favorisant anomalies tubulaires?
 - Andrieux, J Cystic Fibrosis, 2010
 - 112 pts muco suivis entre 1998-2008
 - âge fin de suivi : 8.3 [3.9-13]
 - 2/109 pts : lithiase à l'écho



Andrieux, J Cystic Fibrosis, 2010

CONCLUSIONS : vers un équilibre bénéfice/risque



NéphroSones



merci pour votre attention

