

TOBRAMYCINE

DEFINITION

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides ou aminosides, caractérisé par son action bactéricide sur de nombreuses bactéries à Gram positif et négatif. Elle est utilisée en monothérapie ou en association, notamment avec les β -lactamines, dans les infections à germes sensibles (surtout les bacilles à Gram négatif). Son principal inconvénient est sa toxicité (toxicité de classe), rénale et auditive.

Synonyme : nom de spécialité (usage systémique) : Nebcine®.

INDICATION DU DOSAGE

Elle est commercialisée sous la forme de solution injectable à 25 mg ou à 75 mg.

La tobramycine est préférentiellement administrée (en dehors de cas particuliers) en une dose unique journalière par voie IV (perfusion de 30 minutes), pour une durée \leq 5 jours à la posologie habituelle de 3 à 8 mg/kg/jour.

L'index thérapeutique étant faible, les dosages sont habituellement réalisés au cours d'un traitement (*cf infra*). En raison du risque toxique (ototoxicité et surtout néphrotoxicité), et de la sévérité des infections généralement traitées, ces dosages permettent de vérifier que la posologie est efficace, sans atteindre la zone de toxicité.

- Si le traitement est \leq 3 jours et qu'aucune modification pharmacocinétique n'est attendue (modification du volume de distribution et/ou diminution de la diffusion tissulaire), les dosages d'amikacine ne sont pas indiqués.

- Un dosage «au pic» (concentration maximale, pour évaluer l'efficacité) est conseillé après la première injection, chez les patients sévères, surtout si des modifications pharmacocinétiques sont probables (patients en choc septique, neutropénie fébrile, brûlés, patients de réanimation sous ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose...).

- Un dosage en «résiduel» (concentration minimale, prédictive de la toxicité) est indiqué uniquement si la durée de traitement est $>$ 5 jours ou en cas d'insuffisance rénale. Ce dosage est à répéter 2 fois par semaine et doit être associé à une surveillance de la fonction rénale.

Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants, caractérisés par un effet post-antibiotique, offrant la possibilité d'espacer l'intervalle entre deux

doses, sans craindre une reprise de la croissance bactérienne.

PHARMACOCINETIQUE

Biodisponibilité (voie parentérale)	100 %
Pic plasmatique	30 à 60 minutes après une perfusion intramusculaire
Obtention de l'état d'équilibre	24 heures (2 ^e jour de traitement)
Fixation protéique	Pratiquement inexistante
Métabolisme	nul
Élimination	Par voie rénale sous forme inchangée
Demi-vie d'élimination	- 2 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale - allongée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal (parfois jusqu'à environ 100 h) - variable selon le poids corporel, chez les sujets de réanimation ou les grands brûlés.

CONDITIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Sérum ou plasma

Les dosages doivent être réalisés à l'initiation du traitement, une fois l'état d'équilibre atteint, soit 24 heures après le début du traitement, ou 24 heures après un changement de dose :

- avant l'injection suivante pour un dosage de la concentration résiduelle ;
- 30 minutes après la fin de la perfusion IV (bras opposé à la perfusion, qui doit elle-même durer 30 min).

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

- Traitements par d'autres médicaments néphro- ou oto-toxiques (risque de majoration de la toxicité) ?
- Traitement préalable par un autre aminoside, traitement par un diurétique de l'anse : bumétanide (Burinex®), furosémide (Lasilix®, Aldalix®, Logirène®), pirétanide (Eurélix®) ?
- Majoration de la néphrotoxicité avec notamment la ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), le tacrolimus (Prograf®), l'amphotéricine B (Fungizone®, Amphocycline®), la polymyxine (dans Antibio-Synalar®,

Polygynax®...), le cisplatine (Cisplatine®, Cisplatyl®) ?

METHODES DE DOSAGE

Principalement méthodes immunologiques : FPIA, EMIT, immunoturbidimétrie...

OBJECTIFS DE CONCENTRATION

Concentration résiduelle < 0,5 mg/l. Une concentration résiduelle inférieure à ce seuil indique que le rythme d'administration choisi est adapté aux capacités d'épuration du patient.

Concentration au pic : 30 à 40 mg/l.

L'effet thérapeutique est maximal si $C_{max}/C_{MI} \geq 8$ à 10.

De faibles concentrations au pic sont associées à des échecs thérapeutiques.

Ajustement de posologie selon les concentrations sériques d'antibiotique :

il se fait au cas par cas, selon l'état du patient, la sévérité de l'infection et les modalités d'administration.

D'une manière générale, une concentration résiduelle trop élevée impose d'espacer les administrations ; une concentration au pic trop faible conduit à augmenter la posologie de l'injection suivante.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Dictionnaire Vidal®.
- Lacarelle B, Basso A, Bouquet S, Venisse N. *Suivi thérapeutique pharmacologique de la tobramycine*. In : Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris. 2004 :63-73.
- Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. ANSM, mars 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf