

# Chapitre 13

## Polymyxines

Laurent Bourguignon, Sylvain Goutelle

### Points-clés

- Deux polymyxines sont actuellement utilisées : la colistine (ou polymyxine E), par voie systémique, et la polymyxine B, par voie locale
- Leur intérêt est de demeurer efficaces contre des bactéries multirésistantes comme *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et *K. pneumoniae*.
- La colistine est administrée par voie générale sous forme d'une prodrogue (colistiméthate sodique [CMS]). L'indice PK/PD le mieux corrélé à l'efficacité clinique serait fAUC/CMI, et la toxicité rénale serait plus fréquente en cas de  $C_{\min}$  supérieure à 2,2 mg/l.
- Les toxicités principales sont rénale (fréquente et dose limitante) et neurologique (rare mais potentiellement mortelle).
- L'utilisation de la colistine devrait être réservée au traitement des infections sévères documentées dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont limitées, si possible en association pour limiter l'émergence de résistance.
- La colistine fait partie des antibiotiques de dernier recours vis-à-vis des bactéries à Gram négatif.

Les polymyxines représentent un groupe d'antibiotiques de structure polypeptidique, dont la découverte remonte aux années 1940, produits par différentes souches de *Bacillus polymyxa*.

Leur utilisation par voie systémique a été interrompue dans les années 1970 en raison d'une toxicité rénale et neurologique. Un regain d'intérêt pour ces molécules s'observe ces dernières années, en raison de leur efficacité sur certains germes à Gram négatif multirésistants dont *Pseudomonas* et *Acinetobacter*.

### Principales molécules

Deux polymyxines sont actuellement utilisées :

- la colistine (ou polymyxine E), commercialisée sous le nom de Colimycine<sup>®</sup>, Colobreathe<sup>®</sup> et Tadim<sup>®</sup> ;
- la polymyxine B, présente dans des médicaments à usage local, principalement en association avec la néomycine et un corticoïde, tels que Polydexa<sup>®</sup> (polymyxine B, néomycine, dexaméthasone), Antibio Synalar<sup>®</sup> (polymyxine B, néomycine, fluocinolone), ou Maxidrol<sup>®</sup> (polymyxine B, néomycine, dexaméthasone).

Ces deux molécules ne diffèrent que d'un seul acide aminé. Dans les spécialités pour usage parentéral, la colistine est administrée sous forme de colistiméthate sodique (CMS), qui est une prodrogue de la colistine. Pour cette raison, le pic de concentration plasmatique de colistine peut apparaître avec un retard de plusieurs heures après l'administration de la prodrogue.

### Mécanisme d'action

Les polymyxines agissent sur les phospholipides de la membrane bactérienne, par fixation sur le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe, provoquant le déplacement de cations divalents et l'altération de la membrane (augmentation de la perméabilité de la membrane, fuite du contenu cellulaire et, par suite, mort cellulaire). Cette action semble impliquer en particulier le lipide A du LPS. Pour cette raison, un grand nombre

des mécanismes de résistance aux polymyxines comportent une modification de ce lipide A, ne permettant plus la fixation de l'antibiotique.

## Spectre et indications

Les polymyxines sont principalement actives contre les bactéries aérobies à Gram négatif, alors que les bactéries à Gram positif et les anaérobies sont usuellement résistantes. Parmi les bactéries à Gram négatif, les genres *Neisseria*, *Proteus*, *Serratia*, *Providencia*, *Brucella* et *Edwardsiella* ne sont pas sensibles aux polymyxines. De manière intéressante, les polymyxines sont efficaces contre des bactéries multirésistantes comme *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et *K. pneumoniae*. Une activité a également été rapportée contre certaines mycobactéries, dont *M. tuberculosis*.

Les résistances aux polymyxines peuvent être croisées entre colistine et polymyxine B. Les principaux mécanismes de résistance sont une modification du LPS (via une modification du lipide A), la mise en jeu de protéine d'efflux, ou des modifications de la membrane externe. Les résistances acquises sont considérées comme rares, probablement en raison du faible usage des polymyxines par voie systémique.

La colistine est indiquée dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées. Pour éviter l'apparition de résistances, une association avec un autre antibiotique doit être envisagée.

La posologie usuelle est de 9 MUI/jour, répartie en deux à trois doses. Chez des patients présentant un état sévère, une dose de charge de 9 MUI peut être administrée.

À noter, des spécialités pour utilisation par nébulisation ou inhalation sont commercialisées (Colimycine<sup>®</sup>, Colobreath<sup>®</sup> et Tadim<sup>®</sup>), dont l'indication est la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

## Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques de la colistine sont rendues complexes en raison de l'utilisation d'une prodrogue (CMS). En effet, cette prodrogue est responsable de difficultés analytiques, le CMS se dégradant en colistine *ex vivo* si le prélèvement n'est pas rapidement analysé. *In vivo*, cette prodrogue inactive, qui permet une réduction des douleurs au point d'injection et de la néphrotoxicité, est transformée en colistine par hydrolyse. Environ 30 % du CMS est transformé en colistine chez les sujets sains, mais cette transformation est plus importante chez l'insuffisant rénal : chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, cette transformation pourrait atteindre 60 à 70 %. Sachant que la colistine est principalement éliminée par voie non rénale, c'est cette augmentation de la formation de colistine à partir du CMS chez les patients insuffisants rénaux qui expliquerait la diminution de la clairance apparente de la colistine dans cette population. Le CMS est éliminé principalement par les reins par filtration glomérulaire.

Les données pharmacocinétiques initialement limitées [1] se complètent désormais de plusieurs études de pharmacocinétique de population [2-4]. Après administration intraveineuse d'une dose de 2 millions d'UI et de 2,8 millions d'UI de CMS, le pic de concentration de colistine a été mesuré à 2,21 µg/ml (± 1,08 µg/ml) et 2,93 µg/ml (± 1,24 µg/ml) respectivement chez des patients de soins intensifs [5, 6]. Cette C<sub>max</sub> est observée environ sept heures après le début d'une perfusion de 15 minutes [3]. La demi-vie d'élimination terminale varie entre 5,9 et 18,5 heures [5, 7]. Le Vd de la colistine est d'environ 0,09 l/kg, et la clairance totale de 0,35 ml/min/kg [8] chez des patients atteints de mucoviscidose, mais des volumes de 1,5 l/kg sont rapportés pour des patients de soins intensifs [1]. Concernant le CMS (la prodrogue), sa clairance a été estimée à 13,1 l/h et sa demi-vie d'élimination terminale à 2,2 heures [4]. La colistine et le colistiméthate sodique peuvent être éliminés par hémodialyse.

En raison de la lente transformation du CMS en colistine, plusieurs jours peuvent être nécessaires avant obtention d'une concentration sanguine en colistine suffisamment élevée : l'utilité d'une dose de charge fait encore débat.

La colistine présente une activité bactéricide de type « concentration dépendante » [1]. Chez l'animal, c'est le ratio fAUC/CMI qui est le mieux corrélé avec l'activité antibactérienne. Aucune valeur cible n'est actuellement proposée en routine clinique.

Aucune relation notable entre les indices PK/PD et le risque de toxicité n'a été établie [8], mais certaines études suggèrent que la néphrotoxicité serait plus fréquente lorsque la  $C_{\min}$  est supérieure à 2,2 mg/l [9, 10].

## Sources de variabilité de la réponse

En raison des effectifs très limités des études menées avec la colistine, peu de facteurs ont pu être corrélés à la pharmacocinétique ou à la réponse clinique de la colistine. La covariable la plus influente semble être la fonction rénale : les posologies actuelles ne permettent pas aux patients présentant une bonne fonction rénale l'atteinte de concentrations suffisantes en colistine, en particulier pour des CMI supérieures à 1 mg/l [4]. Pour cette raison, certains auteurs recommandent l'utilisation de la colistine en association dès lors que la CMI est supérieure ou égale à 1 mg/l et que la clairance de la créatinine est supérieure à 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [4].

## Surveillance des effets

Au-delà des surveillances cliniques et biologiques usuelles et du suivi de la survenue d'éventuelles toxicités, aucune modalité de surveillance particulière n'est proposée pour les traitements par colistine. Bien que le ratio fAUC/CMI soit considéré comme prédictif de l'efficacité clinique, aucune valeur cible ne fait actuellement référence. Enfin,

le STP n'est actuellement pas jugé pertinent pour cette famille d'antibiotiques.

## Effets indésirables

La toxicité de la colistine est principalement représentée par une néphrotoxicité le plus souvent réversible, fréquente en cas d'administration systémique. Cette toxicité se manifeste par une nécrose tubulaire aiguë et est dose-limitante : même en suivant les recommandations posologiques actuelles, environ 50 % des patients présentent une atteinte rénale [4]. La fréquence des atteintes rénales rapportées varie notablement suivant les études, principalement en raison de la diversité des définitions possibles de la toxicité rénale (valeur de la créatininémie, réduction de la clairance de la créatinine, dépassement d'un seuil de clairance, etc.). Ce risque semble concerner entre 6 et 55 % des patients. Cette toxicité se manifeste principalement lors des premiers jours de traitement.

Certains facteurs de risque de néphrotoxicité ont été identifiés : doses élevées, durée de traitement prolongée, âge avancé, insuffisance rénale préexistante, hypoalbuminémie, association à d'autres médicaments néphrotoxiques.

Une neurotoxicité est également décrite, dont les manifestations pourront prendre la forme de : paresthésies, vertiges, faiblesse musculaire, troubles visuels ou auditifs. Les paresthésies sont la manifestation la plus fréquente (environ 27 % des patients) et sont réversibles à l'arrêt du traitement. Plus rarement, des blocages neuromusculaires ont été rapportés, pouvant potentiellement conduire à un arrêt respiratoire [11-13].

## Contre-indications et précautions d'emploi

Les contre-indications à l'utilisation de la colistine sont peu nombreuses, et principalement liées aux antécédents d'hypersensibilité à la colistine ou à sa prodrogue, ainsi qu'aux autres polymyxines. Des précautions seront nécessaires en cas

d'insuffisance rénale (adaptation de la posologie), chez le nourrisson de moins de 1 an (immaturité de la fonction rénale), ou en cas de myasthénie en raison de la possibilité de blocage de la jonction neuromusculaire. Enfin, bien qu'aucune association ne soit formellement contre-indiquée, l'utilisation concomitante de colistine et d'autres médicaments néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, aciclovir et valaciclovir, ciclosporine ou tacrolimus) doit être prudente. De même, l'association de colistine avec certains médicaments à marge thérapeutique étroite peut perturber l'action de ces derniers. C'est le cas par exemple de l'association avec les AVK, pouvant conduire à une augmentation de l'INR.

## Références

- [1] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840–51. quiz 859.
- [2] Couet W, Grégoire N, Gobin P, Saulnier PJ, Frasca D, Marchand S, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:875–9.
- [3] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3430–6.
- [4] Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284–94.
- [5] Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010;138:1333–9.
- [6] Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2008;30:143–51.
- [7] Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(8):4241–9.
- [8] Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001;41:645–54.
- [9] Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:380.
- [10] Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:592–7.
- [11] Shrestha A, Soriano SM, Song M, Chihara S. Intravenous colistin-induced acute respiratory failure: A case report and a review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014;4:266–70.
- [12] Wahby K, Chopra T, Chandrasekar P. Intravenous and inhalational colistin-induced respiratory failure. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;50:e38–40.
- [13] Myint T, Evans ME, Burgess DR, Greenberg RN. Respiratory Muscle Paralysis Associated With Colistin, Polymyxin B, and Muscle Relaxants Drugs: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2016;4. 2324709616638362.