

## Les Aminositides

Anciens ATB élaborés par *Actinomycètes*, la Streptomycine est le premier composé découvert.

Les aminositides sont actuellement très largement utilisés en MH, svt employés en association pour potentialiser l'activité d'une autre classe pour combattre les infections sévères et éviter le développement d'une résistance.

Leur incontestable intérêt clinique est tempéré par :

- une toxicité cochléo-vestibulaire
- et une toxicité rénale

qui peuvent être réduites par la surveillance des concentrations plasmatiques.

Se sont des produits principalement utilisés à l'hôpital par voie parentérale.

### 1. Propriétés communes

- **structure chimique** : basée sur un cycle de type aminocyclitol auquel sont ajoutés des sucres aminés formant les molécules polaires polycationiques
- **mode d'action** : agissent par perturbation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes bactériens
- possèdent une **action bactéricide rapide** et **concentration dépendante**
- possèdent un **spectre d'action large**, à la fois actifs sur les G<sup>+</sup> et sur les G<sup>-</sup>
- possèdent une **pharmacocinétique identique**
- possèdent une **synergie** intéressante avec de nombreux ATB, notamment avec les B-lactamines
- molécules qui présentent un caractère basique et un pH d'activité optimale en zone alcaline, situé entre 7,5-8,5
- leurs principaux effets toxiques sont **auditifs et rénaux**

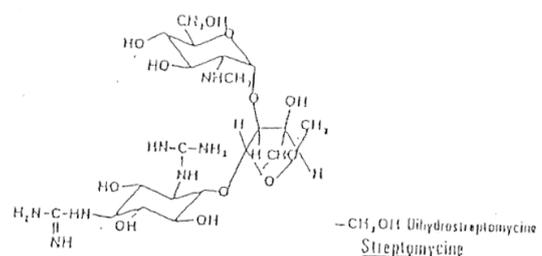
### 2. Structure chimique

Les aminositides sont des hétérosides comprenant :

- Un noyau central non sucré dit génine ou aglycone = dérivé de l'amino-cyclitol (polyols cycliques à 6 chaînons comportant des groupements basiques (amines, guanidines)
- Un ou plusieurs oses dont des aminosucres (osamines) : 2 hexoses (ou exceptionnellement 3 pour la néomycine) : Glc<sup>++</sup> avec tjs 1 sucre aminé
- Les sucres aminés sont liés par un pont glycosidique au noyau central

Les aminositides peuvent être classés en 3 groupes selon la structure de la génine et les sucres qui les substituent :

- **Groupe de la 2D-desoxy-Streptamine** :
  - Hexose diaminé
  - Substitué en 4-5 ou en 4-6
  - 2 gpmts aminés
- **Groupe de la D-Streptidine**



### 3. Classifications

#### Groupe 1 : Streptidine :

- Streptomycine : produit naturel à partir de *Streptomyces griseus*

#### Groupe 2 : 2-desoxy-streptamine :

- **substitution en 4,5 :**
  - Néomycine : action locale
  - Framycétine : gouttes auriculaires, collyres
  - Trop toxiques pour être utilisés par voie systémique → usage local
- **Substitution en 4,6 :**
  - Groupe de la Kanamycine :
    - Tobramycine NEBCINE®
    - Amikacine
  - Groupe de la Gentamicine :
    - Gentamicine GENTALLINE®
    - Nétilmicine NETROMYCINE®

#### Groupe 3 : Spectinomycine :

- Spectinomycine TROBICINE® : pas aminoside à proprement parlé : sucre non aminé

On distingue aussi les aminosides

- **Naturels** (produits à partir de cultures d'actinomyces : *Streptomyces griseus*):
  - spectinomycine
  - streptomycine
  - néomycine
  - tobramycine
  - gentamicine
- **Hémisynthétiques :**
  - amikacine
  - netilmicine

Ce sont des produits inscrits à la **liste 1**, utilisés principalement à l'hôpital et exclusivement par **voie parentérale**.

DCI	Spécialité	Posologie	Remarques
<b>Amikacine</b>	AMIKLIN®	15 mg/kg/j	Réserve hospitalière, Rétrocession
<b>Gentamicine</b>	GENTALLINE®	3 mg/kg/j	
<b>Isepamycine</b>	ISEPALLINE®	15 mg/kg/j	Réserve hospitalière
<b>Netilmicine</b>	NETROMYCINE®	5 mg/kg/j	
<b>Tobramycine</b>	NEBCINE®	3 mg/kg/j	Il existe aussi une forme pour aérosol : TOBI®
<b>Streptomycine</b>	STREPTOMYCINE®	1 g/j IM	- Réserve hospitalière, Rétrocession - Indication particulière : <b>tuberculose</b>
<b>Spectinomycine</b>	TROBICINE®	4 g IM 1 fois	utilisé seulement comme <b>anti-gonococcique</b>

### 4. Mécanisme d'action

Les aminosides sont des ATB à large spectre. Ils sont rapidement bactéricides et concentration-dépendants. Ils ont un effet post-antibio prolongé (par fixation irréversible aux ribosomes).

L'action va se faire en plusieurs étapes :

- Pénétration dans la cellule en faible quantité par diffusion passive et transport actif : le passage du peptidoglycane est possible grâce à une grande hydrophilie mais le passage de la membrane cytoplasmique nécessite un mécanisme énergie-dépendant et oxygène-dépendant.
- Une fois dans la bactérie ils vont pouvoir se fixer à la **sous-unité 30s des ribosomes** (cible primaire), mais aussi sur la sous-unité 50s (cible secondaire) et altérer le métabolisme glucidique
- Il en résulte :
  - création d'erreurs dans le décodage des codons traduits par le ribosome : altération de la synthèse protéique
  - altération de la membrane cytoplasmique
  - libération de K<sup>+</sup>, de nucléotides et de protéines

Cette accumulation d'erreurs dans les protéines synthétisées va entraîner une désorganisation de la membrane bactérienne et entraîner la perte de son intégrité fonctionnelle.

- ⇒ La pénétration de l'ATB va donc pouvoir se faire en grande quantité dans la bactérie et entraîner un gel irréversible des ribosomes bactériens rendant impossible toute synthèse de protéines.

Effet post antibiotique :

Il n'existe que chez les ATB les plus puissants. Il est caractérisé par une faible concentration d'ATB restant dans le corps mais continuant à agir et suffisante pour éliminer les bactéries.

Remarque :

Comme la pénétration dans les bactéries nécessite un mécanisme énergie et oxygène-dépendants, cette classe n'est pas active vis à vis des bactéries anaérobies strictes ou des streptocoques qui ont une chaîne de transport d'électrons incomplète au niveau membranaire (= bas niveau de résistance). Il en est de même vis à vis des bactéries se trouvant dans des territoires abcédés, mal irrigués par la circulation sanguine, que les antibio ne peuvent que difficilement atteindre et contenant des bactéries peu consommatrices d'O<sub>2</sub>. En revanche, les ATB qui altèrent la paroi (B-L, Glycopeptides) facilitent leur pénétration : activité synergique.

## 5. Spectre d'action :

Le spectre de base de la Gentamicine est un bon exemple :

- espèces sensibles : BGN (E.coli, Proteus, Klebsiella, Salmonella, Shigella) Campylobacter, Staph sensibles à la méticilline, Listeria, Haemophilus...
- espèces inconstamment sensibles : Enterobacter, Pseudomonas, Serretia, Acinetobacter, Citobacter, Staph résistants à la méticilline
- espèces résistantes : méningocoque, Treponema, anaérobies, Streptocoques, Entérocoques, bactéries intracellulaires (Chlamydia, mycoplasmes...)

La streptomycine et l'amikacine vont agir contre Mycobactérium Tuberculosis : l'agent de la tuberculose.

- Cas particulier de la résistance de bas niveau des streptocoques :

Ces bactéries ont un métabolisme anaérobie préférentiel et sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides (CMI=4-16mg/L). L'action seule d'un aminoside risque de conduire à un échec

thérapeutique. Par contre, l'action combinée avec une B-lactamine facilite l'entrée de l'aminoside dans la cellule et conduit à une synergie bactéricide.

A l'inverse, la résistance de haut niveau, entraînée par une mutation chromosomique qui modifie la protéine ribosomale ou par l'acquisition d'un enzyme modificateur, conduit à l'abolition de cette synergie.

## 6. Résistances :

### 6.1 Résistances naturelles :

Par défaut de perméabilité de la paroi bactérienne :

- Bactéries anaérobies : Clostridium sp., Bacteroides sp.
- Membrane externe : modification du LPS (exemple de P. aeruginosa)
- Membrane interne cytoplasmique : Streptococcus sp.

### 6.2 Résistances acquises :

- Par altération de la cible : mutation du site ribosomal, site de fixation de l'antibio (ex de streptomycine) : rare
- Par modification enzymatique de l'antibio : mécanisme le plus fréquent

Il existe de nombreuses enzymes capables d'altérer l'activité des aminosides. Elles sont produites à partir de gènes portés sur des plasmides (résistance transférable). Une enzyme peut inactiver plusieurs antibio différents.

- APH : Aminoside Phosphotransférases (5 sous-types en fonction du site d'action)
- ANT : Nucléotidyltransférases (5 sous-types en fonction du site d'action)
- AAC : Acétyltransférases (3 sous-types).

(scanner image)

- Par diminution de la pénétration de l'ATB dans la bactérie : modification des porines, altération du transport actif, mécanisme d'efflux actif.

## 7. Pharmacocinétique

- Absorption :
  - Pas résorbés par la muqueuse digestive donc pas PO ou uniquement pour une action locale (désinfection du TD : Néomycine)
  - Nécessité d'utiliser la voie parentérale pour avoir un effet systémique : voie **IM de préférence** ou IV en perfusions lentes de 30-60 min car sinon risque de blocage neuromusculaire si admission trop rapide (jamais par voie IV directe)
  - Voie SC : déconseillée → risque de nécrose au site d'injection
  - IM : absorption rapide et complète (100%)
- Distribution :
  - Très polaires donc très peu liés aux pp (3-10%) sauf pour la Streptomycine (35%)
  - Pics sériques atteints en 30-90 min
  - Diffusion importante dans les liquides biologiques ( $V_d = 0,25 \text{ L/kg}$ ) : épanchements pleuraux, péricardiques, péritonéaux, synoviales, niveau bronchique
  - Passent la barrière foeto-placentaire,

- Passage de la BHM faible (10-20%) → on peut faire injection intra-rachidienne pour une efficacité maximale
- Diffusion cellulaire difficile
- Diffusion tissulaire très moyenne : mais tropisme rénal important (tubule proximal) et cochléaire → TOXICITE
- **Métabolisation :**
  - Molécules hydrophiles, peu transformées
- **Elimination :**
  - Demi-vie : 2-3 heures → nécessité de 3 administrations/j (parfois on fait une seule injection pour obtenir une bactéricidie plus grande mais pas pour infections à cocci G+ ni > 65 ans)
  - Elimination rénale sous forme active inchangée : par filtration glomérulaire et une partie est réabsorbée au niveau tubulaire
  - L'intégrité de la fonction rénale influe de manière importante : âge, DFG, obésité, hydratation, brûlures sévères...
  - ATTENTION : accumulation dans le rein (dose unique préférable aussi car la réabsorption est saturable)

Il faudra faire une surveillance régulière des taux sériques car : On a une mauvaise corrélation entre doses administrés et taux sanguins.

## 8. Indications

Se sont des ATB précieux pour les infections sévères (communautaires ou nosocomiales) menaçant pronostic vital ou suspicion de germes multirésistants (K.E.S., Acinetobacter et P. Aeruginosa ).

### En milieu hospitalier :

Les aminosides sont toujours utilisés en **association**.

Avantages de l'association : Augmentation de la vitesse de bactéricidie, élargissement du spectre, prévention de l'émergence de résistances, allongement de l'effet post-AB, perméabilité accrue des bactéries aux aminosides

- Infections nosocomiales : Pulmonaire, rénales, urologiques, génitales et septicémiques avec  $\beta$ -lactamines
- Infections pulmonaires, articulaires, cutanées
- Septicémies et endocardites : à streptocoques → Aminosides + Péni G ou A ou glycopeptides si allergie à Penicilline.
- Infections sévères à Pseudomonas aeruginosa.
- Fièvre chez neutropénique : Aminosides +  $\beta$ -lactamines
- Infections graves à Listeria : Gentamicine + Ampicilline
- Infect° abdomino-pelviennes : Aminosides + AB actifs sur les anaérobies
- Infections sévères à SAMS : Aminosides + C1G ou Péni M
- Infections sévères à SAMR : Aminosides + Vancomycine
- Méningites par injection intra-thécale

### Indications particulières :

Amikacine : Mycobactérioses atypiques et nocardioses

Streptomycine : Antituberculeux uniquement

Spectinomycine : ttt minute des Gonococcies aiguës ou asymptomatiques (notamment si allergie aux B-L)

#### En ville :

- Leur utilisation est plus faible.
- Infections urinaires graves et hautes en cas de CI aux FQ et  $\beta$ -lactamines
- En ampoules pour pulvérisation (aérosol) : prophylaxie ou ttt de la mucoviscidose, pneumopathies récidivantes (VIH+) et bronchites chroniques

#### Synergies :

- Avec les B-lactamines : pour les infections graves à G= : staph, strepto
- Avec les glycopeptides : mais attention à la toxicité rénale des 2
- Avec les fluoroquinolones : synergie sur le bacille pyocyanique

## **9. Modalités d'administration**

### • Leur usage est essentiellement hospitalier :

Car la **marge thérapeutique est étroite** et qu'ils sont réservé aux infections graves dont les infections nosocomiales

### • Modalités :

L'activité concentration-dépendante justifie une **dose initiale plus élevée** afin d'obtenir des taux sériques et tissulaires optimisant leur activité antibactérienne.

### • L'administration se fait par voie injectable :

- Perfusion (voie IV lente) en 30 à 60 min dans du sérum salé ou glucosé isotonique.
- IM
- SC plus rare

NB. : La voie IV directe ne doit jamais être utilisée

### • Rythme d'administration :

Classiquement, les aminosides sont administrés en **2 injections par jour**.

Plus récemment, l'administration **en dose unique journalière** (DUJ) a été proposée dans certaines indications dans le but d'améliorer l'activité anti-microbienne tout en diminuant le risque de néphrotoxicité ou d'ototoxicité (Cmax élevée : meilleure efficacité ; Cmin faible : toxicité diminuée)

Les indications de la **DUJ sont validées** :

- ⇒ pour les patients de **moins de 65 ans**
- ⇒ si la **fonction rénale est normale**
- ⇒ en **absence de neutropénie**
- ⇒ en cas d'infection à **germe Gram –** sauf Pseudomonas et Serratia

La durée de traitement de doit **jamais excéder 10 jours**

Des études cliniques ont démontré que la concentration-pic lors de la DUJ devrait atteindre une valeur de 8 fois la CMI (**pic/CMI = 8**).

- Durée du traitement :

Les aminosides sont généralement prescrits pour une **durée courte : 2 à 5 jours** **sauf** dans les cas suivants :

- Infections à BGN multirésistants : 5 à 7 jours
- Infections à Pseudomonas: 7 à 10 jours
- Endocardites : 5 à 14 jours en général mais 4 à 6 semaines possibles

- Posologie :

**Streptomycine**

tuberculose : adulte 1g en IM 1 fois/j pendant plusieurs mois, puis 2 à 3 fois/semaine

enfant : 20 mg/kg en IM 1 fois/j

autres indications adulte : 0,5 à 1 g en IM toutes les 12 h

enfant : 10 à 20 mg/kg en IM toutes les 12 h

**Spectinomycine** (réservé à l'adulte de » plus de 15 ans)

Traitement minute : 2g en IM profonde, posologie pouvant être augmentée jusqu'à 4 g (une seule injection pour la dose de 2 g, 2 injections dans deux sites différents pour la dose de 4 g)

**Autres aminosides** (IV lente ou IM)

- Dosages et suivi thérapeutique :

**Dosages**

Cas où le dosage est justifié :

- Patients à fonction rénale perturbée :
  - o insuffisance rénale aiguë ou chronique
  - o immaturité rénale (nouveau-né, prématuré)
- Age > 60 ans
- Durée de traitement prolongée au-delà de 7 jours
- Patients dont l'état hémodynamique est précaire, patient en réanimation (exemple : choc septique)
- Perturbations des compartiments liquidiens de l'organisme (exemple : déshydratation, épanchements)
- Administration d'autres traitements néphrotoxiques
- Injection de produit iodé

Les dosages peuvent être effectués **dès la première injection**

Ils doivent comprendre

- un dosage au pic (reflétant l'efficacité thérapeutique) +++
- un dosage résiduel (reflétant la néphrotoxicité)

NB. Pour effectuer un **dosage résiduel** le prélèvement doit être effectué **immédiatement avant l'administration de la dose suivante.**

Pour effectuer un **dosage au pic**, le prélèvement doit être effectué 30 minutes après la fin d'une perfusion de 30 mn (ou juste à la fin d'une perfusion d'une heure), ou une heure après injection intra-musculaire

- **Surveillance :**

- **fonction rénale**

- Dosage de la créatinine sérique
  - Calcul de la clairance de la créatinine
  - Bandelettes urinaires
- ⇒ avant et pendant le traitement (2 fois par semaine)

- **fonction auditive :**

- Troubles de l'équilibre
- Audiogrammes de contrôle après le traitement

## 10. Effets indésirables

- **Nephrotoxicité :**

- Tubulopathie résultant de la fixation de l'aminoside sur les récepteurs de la bordure en brosse → protéinurie, augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie
- Elle est dose dépendante, elle est réversible à l'arrêt du traitement.
- **Gentamicine** : composé le plus néphrotoxique car s'accumule au niveau des cellules épithéliales et entraîne la lyse des lysosomes.
- Facteurs favorisants : Age > 60 ans, IR préexistante, surdosage, ttt>10j, 2 inj/j, Assoc médic néphrotox : Vanco, Amph B, Aciclovir, Ciclosporine, AINS, Cisplatine....

- **Troubles auditifs :**

- Elle est elle aussi dose dépendante (sauf chez certains sujets prédisposés : dès la première dose).
- Atteinte de la 8<sup>ème</sup> paire de nerfs crâniens : atteinte cochléo-vestibulaire :
  - Atteinte vestibulaire (troubles de l'équilibre) : réversible et précoce : vertiges, nystagmus, ataxie. Un surdosage peut être contrôlé en espaçant les intervalles entre 2 injections.
  - puis atteinte cochléaire irréversible (acouphènes) : plus tardive, plus grave et irréversible. Elle peut survenir au cours, à l'arrêt ou plusieurs mois après l'arrêt. Elle se manifeste par une diminution de l'acuité auditive irréversible et non appareillable.
- Manifs aigus : dues à des concentrations sériques trop élevées
- Manifs chroniques : dues à des doses cumulatives trop élevées
- Facteurs favorisants : âge, hypoacousie préexistante, assoc de ttt ototoxiques, IR
- Peut toucher le fœtus si mère traitée par Streptomycine pdt la grossesse
- Amikacine ++

- **Caractère allergisant :**

Une dermatite de contact peu apparaître, surtout chez les sujets qui manipulent que chez les malades

- **Toxicité neuromusculaire (effet curare like) : myasthénie** = effet curarisant donc ne pas associer à un anesthésique dérivé des curares. Cet effet peut être réversible par l'utilisation de chlorure de Ca et/ou d'anticholinestérasique

## 11. Contre indications

- Allergie aux aminosides (ou parfois aux sulfites utilisés comme produits de conservation)
- mysathénies
- Ne pas associer plusieurs aminosides ( à cause de la néphrotoxicité ).
- Relatives : avec CG & Amphotéricine B ( augmente le tropisme rénal ).

## 12. Intéactions

- Médicaments néphrotoxiques : ciclosporine, vancomycine, céphalosporines, Amphotéricine B, cisplastine.
- Médicaments ototoxiques
- Curarisants : colistine COLIMYCINE®
- Médicaments qui vont potentialiser les aminosides.
- NE JAMAIS ASSOCIER 2 AMINOSIDES
- Intéraction physico-chimique : ne pas mélanger d'autres médicaments dans la même seringue ou dans la même perf (hydrolyse des liaisons par les acides, comme les B-L !!! sinon précipitation)

## 13. Précautions d'emploi

- **Insuffisance rénale** : le schéma posologique doit être adapté au niveau de la créatininémie (ou mieux de la clairance de la créatinine). Deux types d'adaptation sont proposées :
  - Garder la même posologie unitaire en allongeant l'intervalle entre les administrations +++
  - Réduire les doses unitaires et de maintenir l'intervalle
- **Hypoacousie**
- **Grossesse et allaitement** ⇒ toxicité cochléo-vestibulaire pour le fœtus = A EVITER (CI relative)
  - surveillance renforcée si problèmes vestibulaires et/ou auditifs
- **Prématurés et nouveau-né** (< 1 mois) ⇒ élimination ralentie
  - ⇒ difficulté de dépistage précoce d'une atteinte cochléo-vestibulaire
- **Personnes âgées** ⇒ Insuffisance rénale et surdité latentes
- association à d'autres traitements néphrotoxiques

## 14. Surveillance du ttt

Elle se pratique de manière régulière dans les ttt prolongés (>7jours) par :

- un audiogramme et une clairance de la créât
- dosage plasmatique : réalisé au max après la 3<sup>ème</sup> injection

Il est nécessaire de pratiquer un **dosage résiduel** (avant la prochaine injection) qui évalue la toxicité et un **dosage au pic** (environ 30min après une injection en IV ou 1h après si IM ou SC) qui évalue l'efficacité et la toxicité.

Taux thérapeutiques et toxiques :

	Taux résiduels (µg/mL)	Pic plasmatique (µg/mL)	Taux toxiques (µg/mL)
Ganta – Tobra - Nétil	< 2	6-8	10
Amikacine	< 5	25	30

