

## Les aminosides

Les aminosides sont une famille antibiotique connue depuis 1944, année de la découverte de la streptomycine. Ils sont principalement d'usage hospitalier, dans les infections sévères, et leur utilisation en ambulatoire devrait être exceptionnelle.

Ils ne sont en effet actifs que par voie parentérale et possèdent une toxicité importante, rénale et cochléaire. Leur avantage principal est d'avoir une bactéricidie rapide.

Si l'addition d'un aminoside présente de nombreux avantages théoriques : élargissement du spectre, activité synergique, augmentation de la bactéricidie et prévention de l'émergence de mutants résistants, l'intérêt en pratique de leur utilisation fait l'objet de controverses.

### Spectre d'activité

Les espèces habituellement sensibles sont les entérobactéries, les staphylocoques méticilline-sensibles et *Listeria monocytogenes*.

Les principales espèces résistantes sont les streptocoques et les entérocoques, les staphylocoques méticilline-résistants, les anaérobies, *Stenotrophomonas maltophilia*, et les bactéries intracellulaires.

Pour les streptocoques, les aminosides sont synergiques et bactéricides lorsqu'ils sont associés à une bêtalactamine, excepté dans le cas où il existe une résistance acquise de haut niveau.

Outre le spectre commun à l'ensemble des aminosides, certains ont une activité particulière en fonction du germe.

L'activité est variable sur certains bacilles à Gram négatif (*Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp.) où le taux de résistance peut atteindre dans certaines séries 40 à 75 %. Amikacine, iséпамicine ou tobramycine sont habituellement plus actives.

Sur les staphylocoques méticilline-résistants, la gentamicine et la nétilmicine peuvent être actives.

L'amikacine possède également une activité sur les mycobactéries atypiques et *Nocardia asteroides* et la nétilmicine sur *Nocardia asteroides*.

La streptomycine a une activité sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* spp. et *Yersinia* spp.

La spectinomycine n'est active que sur le gonocoque : elle peut être utilisée dans cette indication à la posologie de 2 g intramusculaire en dose unique.

### Mécanismes d'action

Les aminosides traversent passivement la paroi de la bactérie, puis la membrane cytoplasmique. Les aminosides se fixent ensuite sur la sous-unité 30S du ribosome, entraînant une altération de la synthèse des protéines. Ils agissent également sur d'autres cibles (sous-unité 50S, membrane, ADN, ARN...).

La bactéricidie des aminosides est **concentration-dépendante, intense, rapide, et indépendante d'un effet inoculum**. L'autre particularité des aminosides est l'importance de leur **effet postantibiotique**, défini comme la persistance d'une activité inhibitrice alors que la

concentration d'antibiotique a diminué sous le seuil de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Il autorise l'espacement des injections sans craindre de recroissance bactérienne.

## **Mécanismes de la résistance acquise**

L'incidence des résistances est très variable suivant le site géographique, l'année étudiée et le niveau de prescription. Trois mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux aminosides.

L'inactivation enzymatique est le mécanisme le plus fréquent, elle se transmet par des plasmides ou des transposons, pouvant provoquer des épidémies intrahospitalières.

L'altération de la cible ribosomale, d'origine chromosomique, confère une résistance de très haut niveau. Elle est rare et pose donc peu de problème en pratique.

Enfin, le défaut de perméabilité cellulaire, également d'origine chromosomique, confère une résistance croisée à tous les aminosides et à d'autres antibiotiques. Il est rencontré en particulier chez le staphylocoque et le Pseudomonas .

## **Pharmacocinétique**

Le pic sérique apparaît 30 minutes après la fin de l'injection intraveineuse. Celui-ci varie selon un modèle tricompartmental : distribution (1/2 vie de 0,2 à 0,4 heure), élimination précoce (2 heures) et élimination tardive (> 20 heures) responsable de la toxicité.

La diffusion tissulaire est très limitée, à l'exception du poumon et du rein. La diffusion est médiocre dans le liquide céphalorachidien même en cas d'inflammation ne permettant pas d'obtenir des taux efficaces.

L'élimination se fait sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire (90 % en 24 heures) avec une réabsorption tubulaire faible mais prolongée. L'insuffisance rénale entraîne un allongement de la durée d'élimination proportionnel au degré de réduction néphronique L'élimination est également affectée chez les sujets âgés. (Intérêt de l'adaptation posologique dans les deux cas en fonction de la clairance de cratinine).

## **Indications**

Compte tenu des propriétés antibactériennes des aminosides, de leur toxicité et de leur voie d'administration, ils sont essentiellement indiqués dans les infections sévères hospitalières en association. Il reste de rares indications à leur utilisation en ville dans des situations cliniques particulières. Il n'y a pas d'indication à utiliser un aminoside en monothérapie, que ce soit en ville ou à l'hôpital, excepté le traitement de la pyélonéphrite du sujet jeune non compliquée en cas de contre-indication aux bêtalactamines et aux quinolones.

## **Contre-indications**

- Myasthénie.
- Grossesse (sauf infection mettant en jeu le pronostic vital).
- Sujet aveugle (en raison du risque d'ototoxicité).

## **Interactions médicamenteuses**

- Le plus important est d'éviter si possible l'association à d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (diurétiques, glycopeptides, amphotéricine B, aciclovir, cyclosporine...).

- Les aminosides possédant un effet curarisant, il faut éviter de les associer à des curares chez les patients sous anesthésie générale.

## Effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont une **néphrotoxicité** qui touche 5 à 15 % des patients par nécrose tubulaire aiguë dose-dépendante aggravée par une hypovolémie et la prescription associée d'autres médicaments néphrotoxiques, et l'**ototoxicité** (3 à 8 %) par atteinte cochléovestibulaire également cumulative. L'atteinte rénale est réversible en quelques jours à quelques semaines. L'atteinte cochléaire entraîne quant à elle une surdité irréversible. Ces deux complications sont dans la grande majorité des cas évitables en respectant certaines règles de prescription

## Règles de prescription

- Identification des facteurs de risques liés au patient : âge, insuffisance rénale, sexe féminin, déficit en magnésium, potassium, calcium, déshydratation extracellulaire, hypotension artérielle, sepsis ;
- dose unique journalière ;
- Diminution de la durée du traitement ;
- Arrêt des autres médicaments néphrotoxiques ;
- Surveillance des concentrations résiduelles ( intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique : dosage plasmatique)

## Modalités d'administration

- La prescription d'aminoside en dose unique journalière est actuellement recommandée. Elle assure une plus grande activité antibactérienne avec une moindre toxicité. Une injection biquotidienne peut cependant être discutée dans certaines infections spécifiques, comme les endocardites.
- L'aminoside doit être injecté en seringue électrique en 30 minutes.
- L'injection est théoriquement possible par voie intramusculaire ou sous-cutanée, mais la résorption est plus lente et irrégulière, entraînant des risques d'inefficacité et de toxicité, voire de nécrose cutanée.
- La voie orale ne peut être utilisée que dans une indication de décontamination digestive. En l'absence d'arguments dans la littérature, l'utilisation des aminosides per os dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique n'est plus recommandée.
- Dans le traitement des infections respiratoires à germes multirésistants, l'utilisation des aminosides en aérosols est possible (tobramycine). Cette voie n'a pas fait la preuve de son efficacité et doit être réservée à des cas très particuliers, comme la mucoviscidose, où la prescription d'aminosides par voie systémique de manière répétée entraînerait des effets secondaires majeurs.
- Une association à un autre antibiotique est la règle. Elle permet suivant le cas une activité synergique, l'élargissement du spectre ou la prévention de mutants résistants.
- Une synergie est obtenue avec les bêtalactamines, les quinolones et les glycopeptides. L'association bêtalactamine-aminoside doit si possible être privilégiée, en particulier dans les infections graves ou survenant sur des terrains déficitaires (ex. : immunodéprimés), car c'est celle où la synergie est la plus importante, en particulier sur les bacilles à Gram négatif. Le

mécanisme en est l'augmentation de la perméabilité de l'aminoside par la destruction du peptidoglycane engendrée par la bêtalactamine.

-Un antagonisme est décrit in vitro avec d'autres antibiotiques dont la cible est également le ribosome (macrolides, cyclines, phénicolés), mais cette réalité est discutée in vivo, l'association streptomycine-cycline étant efficace dans le traitement de la brucellose.

-La durée du traitement par aminosides a été fortement diminuée ces dernières années, limitant le risque de toxicité. Elle est généralement de 3 à 5 jours, pour, par exemple, le choc septique ou la pneumonie nosocomiale. Elle peut également être limitée à une injection unique lors du traitement initial d'une pyélonéphrite, ou être poursuivie une dizaine de jours (infection à *Pseudomonas* ). Elle reste prolongée de plusieurs semaines pour les endocardites et la tuberculose.

## Conclusion

Les aminosides sont des antibiotiques à usage quasi exclusivement hospitalier, et qui paraissent particulièrement utiles de par leur spectre et leur vitesse de bactéricidie dans le traitement des infections sévères ou à germes multirésistants. Les principaux effets indésirables que sont la néphro- et l'ototoxicité sont généralement liés à de mauvaises habitudes de prescription et à l'absence de prise en compte des facteurs de risque.

Les produits

1943, la **streptomycine**

1949, la **néomycine** (usage externe)

1957, la **kanamycine**

en 1963, **gentamicine** - GENTALLINE ®

puis: **tobramycine** - NEBCINE ® - (1967), **sisomicine** - SISOLINE ® - (1970), **dibékacine** - DIBEKACYL ® - (1971), **amikacine** - AMIKLIN ® - (1972), **nétilmicine** - NETROMICINE ® - (1974).