

IORT Pharmacologie

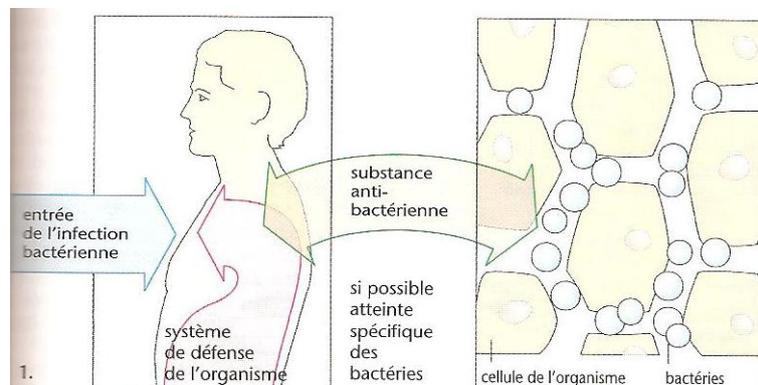
Les aminoglycosides

Prof. Mostafa Dellale

- I. Introduction
- II. Mode d'action
- III. Indications
- IV. Contre-indications
- V. Effets secondaires et complications
- VI. Choix du médicament
- VII. Effets systémiques ou locaux
- VIII. Exemple de Amiklin[®]
- IX. Bibliographie

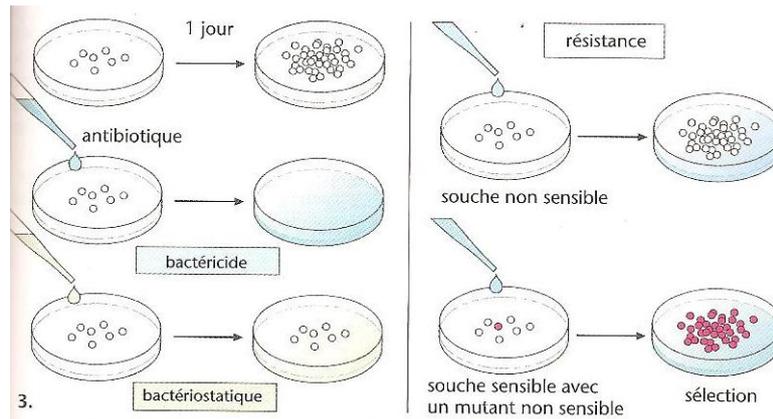
I. Introduction

- Les aminoglycosides ou aminosides sont des substances antibactériennes et plus précisément des antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.
- Infection bactérienne : les bactéries traversent les barrières cutanées ou muqueuses et pénètrent alors dans l'organisme.
- L'organisme est capable d'éliminer de nombreuses bactéries grâce à une réaction immunitaire sans déclencher les symptômes de la maladie.
- En revanche, lorsque les bactéries se multiplient plus rapidement que les défenses de l'organisme, elles ne peuvent les détruire et se déclenche une maladie infectieuse accompagnée de signes inflammatoires. Exemple : infection purulente d'une blessure ou infection des voies urinaires.
- Pour traiter ses infections, il faut des substances agissant sur les bactéries et empêchant leur multiplication sans toucher les cellules de l'organisme.
- Composition :
 - ✗ sucres aminés reliés entre eux par des liaisons glycosidiques
 - ✗ nombreux groupements amine et hydroxyle qui peuvent se lier aux protons
 - ✗ très polaires et traversent par conséquent mal les membranes



Principe d'un traitement antibactérien

Médecine-Sciences Flammarion, HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition, Substances antibactériennes p275

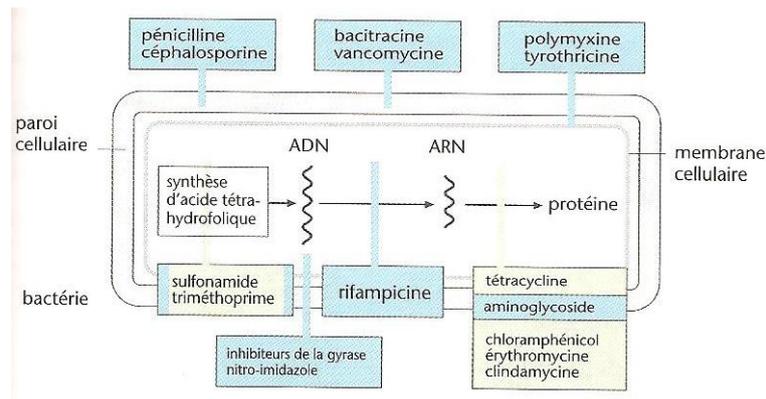


Principe d'un traitement antibactérien

Médecine-Sciences Flammarion, HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition, Substances antibactériennes p275

➤ Mode d'action des substances antibactériennes

- × Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne.
 - Pénicilline
 - Céphalosporine
 - Bacitracine
 - Vancomycine
- × Inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique.
 - Sulfonamides
 - Triméthoprime
 - Cotrimoxazole
 - Sulfasalazine
- × Inhibiteurs de la fonction de l'ADN
 - Inhibiteurs de gyrase
 - Dérivés de nitro-imidazole
 - Rifampicine
- × Inhibiteurs de la synthèse protéique.
 - Antibiotiques
 - ✓ Tétracyclines
 - ✓ Aminoglycosides
 - ✓ Chloramphénicol
 - ✓ Erythromycine
 - Clindamycine
 - Oxazolidinones
- × Substances contre les infections à mycobactéries
 - Antituberculeux
 - Substances contre la lèpre



Principe d'un traitement antibactérien

Médecine-Sciences Flammarion, HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition, Substances antibactériennes p275

➤ Clasification

× Amakacine

- Amiklin[®]
- Amukin[®]

× Gentamicine

- Gentalline[®]
- Duracoll[®]
- Geomycin[®]
- Septopal[®]

× Spectinomycine

- Trobicin[®]

× Tobramycine

- Obracin[®]
- Tobi[®]
- Tobramycine Hospira[®]

× Addenda : paromycine

- Gabbroral[®]

II. Mode d'action : inhibiteurs de la synthèse protéique

- Synthèse protéique = traduction de l'information génétique transmise sous forme d'ARN_m en chaîne peptidique.
- L'assemblage de la chaîne peptidique à partir des acides aminés (aa) a lieu sur le ribosome.
- Différentes molécules d'ARN_t, qui sont chacune liées un aa particulier, assurent le transport des aa jusqu'à ARN_m.
- A un ARN_t correspond une unité de code spécifique de l'ARN_m : le codon composé de trois bases.

➤ Etapes de l'introduction d'un aa

1/ Ribosome s'associe à 2 codons de l'ARN_m

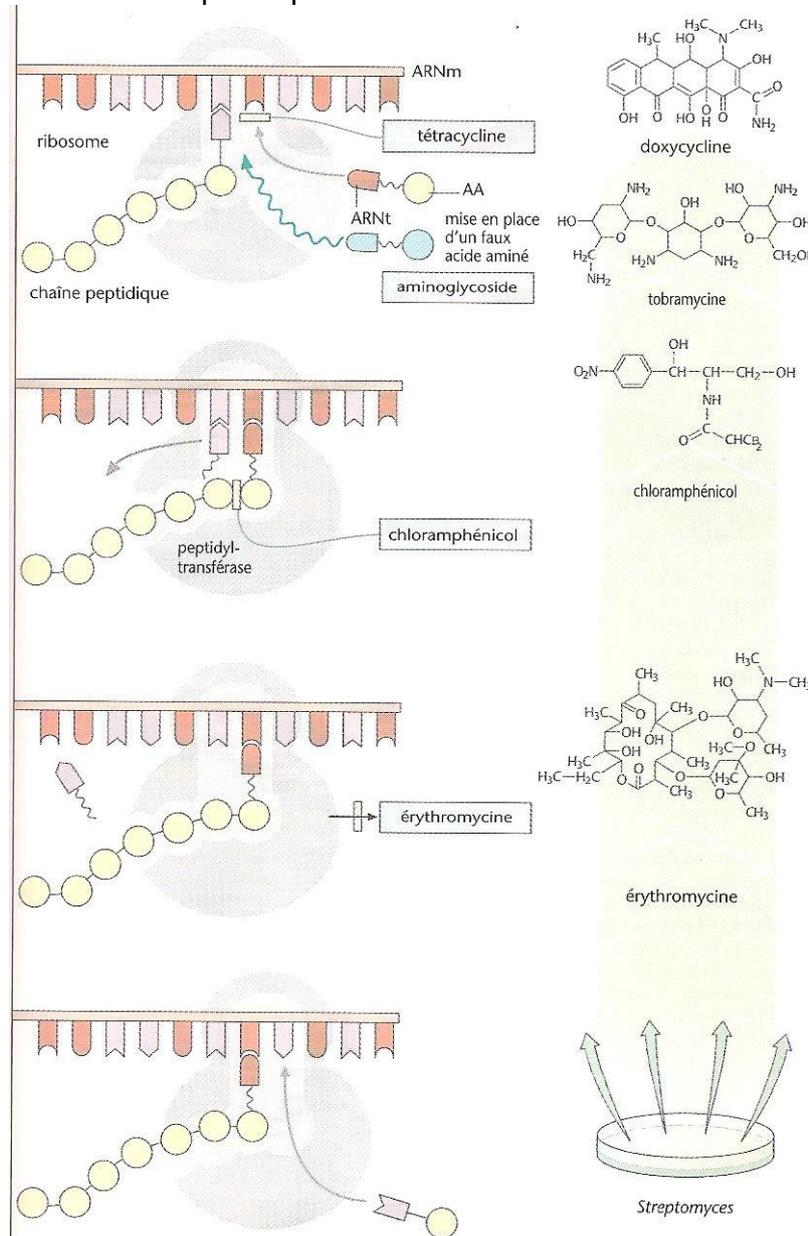
Un des codons est déjà lié au complexe ARN_t-aa (celui de gauche)

L'autre est prêt pour fixer un nouveau complexe ARN_t-aa (celui de droite)

2/ Après la fixation, formation d'une liaison entre son aa et celui du complexe ARN_t-aa voisin (à gauche) grâce à une enzyme : la peptidyl-transférase. Ceci a pour conséquence la rupture de l'aa et de l'ARN_t du complexe de gauche

3/ Dissociation de l'ARN_t et le ribosome peut ainsi se déplacer le long de l'ARN_m et se préoccuper du codon suivant

4/ Complexe ARN_t-aa de droite se déplace vers la gauche et un nouveau complexe peut alors s'associer à droite



Synthèse de protéines et site d'action des substances antibactériennes

Médecine-Sciences Flammarion, HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition, Substances antibactériennes p285

➤ Inhibition de ses différentes étapes

× Les antibiotiques

1. 1. Les tétracyclines

- Inhibent la formation du complexe ARN_t-aa
- Action bactériostatique (bactéries survivent mais ne se multiplient plus)
- Atteinte d'un large spectre d'agents pathogènes

1. 2. Les aminoglycosides

- Association du complexe ARN_t-aa incorrect conduisant à la synthèse de protéines erronées
- Action bactéricide (bactéries sont tuées)
- Spectre d'action sur les bactéries Gram-
- Streptomycine et Kanamycine pour le traitement de la Tuberculose

2. Chloramphénicol

- Inhibe peptidyl-transférase
- Action bactériostatique à large spectre
- Molécule assez simple et synthétisée par voie chimique

3. Erythromycine

- Bloque le déplacement du ribosome sur l'ARN_m
- Action bactériostatique
- Touche germes à Gram+

× Clindamycine

- Action antibactérienne sur Gram+
- Voisine de l'Erythromycine

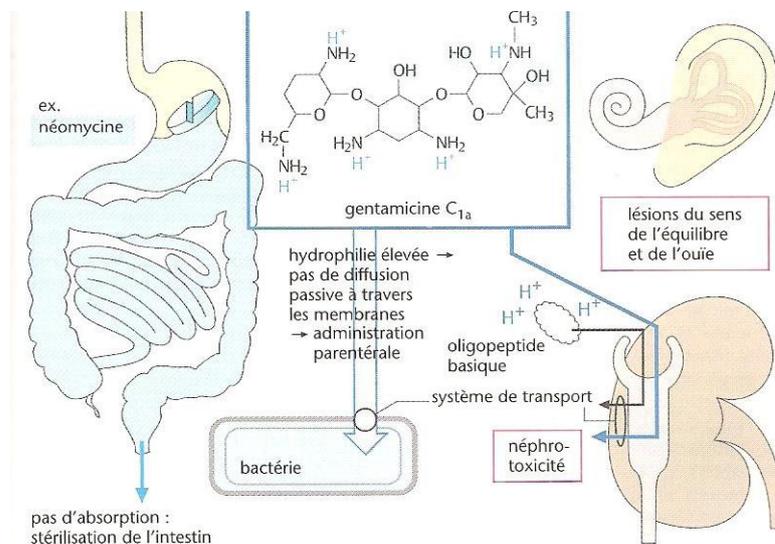
× Oxazolidinones

- Récemment découvertes

III. Indications

- Infections symptomatiques à giardia lorsque contre-indication des dérivés de l'imidazole
- Amibiase
- Actifs sur microorganismes Gram- aérobies, staphylocoques et certaines mycobactéries
- Utilisés exceptionnellement en monothérapie
- En association avec une pénicilline ou céphalosporine dans le cas d'une infection grave comme entérobactéries, Pseudomonas Aeruginosa et endocardite par des coques Gram+ (streptocoques et entérocoques)
- Spectinomycine active sur Neisseria gonorrhoeae et doit être administrée par voie intramusculaire.

- Peu résorbés par l'intestin → administration par voie parentérale
- Pénétration difficile dans la bile et le liquide céphalorachidien
- Pénètre bien le placenta
- Avec certains aminoglycoside, la dose journalière chez les patients avec une fonction rénale normale être administrée en une seule prise pour diminuer la néphrotoxicité
- Insuffisance rénale → on doit diminuer la dose
- Pas absorbés au niveau de l'intestin
- *Néomycine* et *paromomycine* administrées par voie orale afin d'éliminer les bactéries intestinales (avant une opération de l'intestin ou pour diminuer la production d'ammoniaque dans le cas d'un coma hépatique)
- Si infections bactériennes sévères → injections (*gentamicine*, *tobramycine*, *nétilmycine*, *amikacine*)
- Infections des os ou des viscères : apport local de formes libérant la gentamicine
- Atteignent l'intégrité de la bactérie grâce à des systèmes de transport bactérien
- Accumulation dans les cellules du tubule proximal au niveau des reins → cellules tubulaires peuvent être lésées (néphrotoxicité réversible généralement)
- Lésion des cellules sensorielles de l'organe d'équilibre et auditif dans l'oreille interne (ototoxicité irréversible en partie)



Médecine-Sciences Flammarion, HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition, Substances antibactériennes p287

IV. Contre-indications

- Grossesse
 - ✗ A éviter pendant la grossesse à cause de leurs effets toxiques (néphrotoxicité et ototoxicité)
- Insuffisance rénale et personnes âgés

- ✗ Excrétion aminoglycosides retardée d'où un risque de toxicité plus élevé
- ✗ Toute atteinte de la fonction rénale → réduction de la posologie par diminution de la fréquence des administrations.
- ✗ Insuffisance rénale et affections graves détermination des concentrations plasmatiques → réalisation du traitement en milieu hospitalier

V. Effets secondaires et complications

- Diarrhée
- Infections par des levures ou champignons
- Colite pseudo-membraneuse (prolifération Clostridium difficile)
- Effets indésirables gastro-intestinaux
- Marge thérapeutique-toxique étroite
- Ototoxicité
- Néphrotoxicité (augmentation des concentrations plasmatiques)
- Néphrotoxicité moins importante quand la dose journalière est administrée en une seule prise sans diminuer l'efficacité
- Aggravation des troubles de la conduction neuromusculaire avec parésie parfois lors d'administration en bolus

VI. Choix du médicament

- Infections bactériennes sévères
- Grossesse
- Insuffisance rénale
- Personnes âgées
- Forme galénique
 - ✗ Orale
 - ✗ IM
 - ✗ IV
 - ✗ Sous-cutanée
 - ✗ Intrarachidienne
 - ✗ Collyre

VII. Effets systémiques ou locaux

- Diarrhée
- Colite pseudo-membraneuse (prolifération Clostridium difficile)
- Ototoxicité
- Néphrotoxicité

VIII. Exemple détaillé de Amiklin®

1. Formes et présentations

- Flacon de poudre (250mg) et ampoule de solvant (2ml) pour solution injectable en IM ou IV → boîte unitaire
- Flacon de poudre (500mg) et ampoule de solvant (4ml) pour solution injectable en IM ou IV → boîte unitaire
- Flacon de poudre (1g) et ampoule de solvant (5ml) pour solution pour perfusion IV → boîte unitaire

2. Composition

- Solution pour injection
 - Amakine
- Solution pour perfusion
 - Amakine
 - Ac. Sulfurique (excipient)
 - Eau ppi (solvant)

3. Indications

- Activité antibactérienne
- Infections à bacilles Gram- sensibles niveau rénal et urologique
- Infections à germes sensibles → en association avec un autre antibiotique notamment dans leurs manifestations :
 - Rénales, urologiques et génitales
 - Septicémiques et endocardiques
 - Méningées
 - Respiratoires
 - Cutanées (staphylococcie maligne de la main)
 - Articulaires

4. Posologie et mode d'administration

- Chez le sujet aux fonctions rénales normales
 - Voie IM
 - ♦ Adulte et enfant
→ 15mg/kg et par jour
 - ♦ Nourrisson et nouveau né à terme
→ 15mg/jour sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique
 - 2 injections par jour voire 1 seule
 - ⊙ Patients de moins de 65ans
 - ⊙ Fonction rénale normale
 - ⊙ Traitement n'excède pas 10jours
 - ⊙ Absence de neutropénie
 - ⊙ Exclusion bactéries Gram+
 - ⊙ Gram- : exclusion pseudomonas et serratia
 - Traitement > 7 à 10 jours : dosages plasmatiques utiles
Concentration résiduelle < 5µg/ml → rythme d'administration

adapté

- Voie IV

- ◆ Même dosage que voie IM
- ◆ 2 injections par jour voire 1 seule
- ◆ Diluée dans solution de chlorure de sodium (500mg pour 200ml de solution)
- ◆ Perfusion pendant 1h
- Voie sous cutanée
 - ◆ Même posologie que voie IV
 - ◆ 250 et 500 mg
- Voie intrarachidienne
 - ◆ 0,5 mg/kg
 - ◆ 1 injection toute les 48h répétée 3 à 4 fois jusqu'à stérilisation du liquide céphalorachidien
- Insuffisant rénal
 - Ajustement de la posologie
 - Surveiller les fonctions rénale, cochléaire et vestibulaire
 - Contrôle des dosages sériques

5. Mise en garde et précautions d'emploi

- Anomalies vestibulaire et cochléaire que lorsque le bénéfice attendu peut être estimé comme supérieur au risque
- Néphrotoxicité et ototoxicité ⇨ précaution d'emploi
 - Insuffisance rénale : en cas de stricte nécessité et adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine
Surveiller les fonctions rénale et auditive
Contrôle du taux sérique de l'antibiotique
 - Intervention chirurgicale informer l'anesthésiste
 - Déconseillé pendant la grossesse

6. Interactions

- Contre-indiquées
 - Administration simultanée d'aminoglycosides ⇨ néphrotoxicité et ototoxicité
- Déconseillées
 - Polymyxines (voie parentérale) : addition des effets néphrotoxiques
 - Toxine botulique : augmentation des effets de la toxine botulique
- Précaution d'emploi
 - Céphalotine ⇨ augmentation de la néphrotoxicité des aminoglycosides
 - Diurétiques de l'anse ⇨ augmentation de la néphrotoxicité et ototoxicité des aminoglycosides

7. Grossesse et allaitement

- Déconseillé → augmentation de la néphrotoxicité et ototoxicité fœtale
- Limitée aux pathologies infectieuses graves
- En clinique : cas d'atteinte cochléovestibulaire néonatale notamment streptomycine et kanamycine
- Evaluation de la fonction auditive (autoémissions) et rénale du nouveau né conseillée
- Concentrations retrouvées dans le lait maternel sont faibles voire négligeable
- Risque majeur modification de la flore intestinale de l'enfant
- Allaitement possible en cas de traitement bref (qqjours) et si la fonction rénale maternelle est normale

8. Effets indésirables

- Néphrotoxicité (atteinte rénale)
- Ototoxicité (atteinte cochléovestibulaire)
- Réactions allergiques mineures (rash, urticaire) qui cessent à l'arrêt du traitement

9. Surdosage

- Hémodyalise ou dialyse péritonéale permettant l'élimination de l'amikacine

10. Pharmacodynamie

- Antibiotiques antibactériens
- Espèces sensibles
 - Aérobies Gram+ : Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus méti-S
 - Aérobies Gram- : Acinetobacter, Anaerobacter aerogenes (20 à 40 %), Proteus mirabilis, Escherichia coli, Hemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa (5-20%), etc
 - Autres : Myobactéries
- Espèces résistantes
 - Aérobies Gram+ : Entérocoques, Staphylococcus méti-R
 - Aérobies Gram- : Streptococcus, Alcaligenes denitrificans
 - Anaérobies : strictes
 - Autres : Chlamydia, Mycoplasmes, Rickettsies
- En association
 - Bétalactamines (septicémies, endocardites)

11. Pharmacocynétique

- Administration
 - IV
 - IM
- Excrétion

- Voie rénale essentiellement et sous forme active (filtration glomérulaire) → plus de 90% de la dose injectée est retrouvée dans les urines de 24h
- Très faible élimination biliaire
- Dialyse : extraction par le rein artificiel 55%

12. Conditions de conservation

- Température < 30°C
- Solution stable
 - pendant 12 à T<30°C
 - pendant 10 jours au réfrigérateur +2°C < T < +8°C

13. Prescription

- Liste I
 - Soumis à prescription hospitalière

IX. Bibliographie

Ouvrages

- *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique*, Répertoire commenté des médicaments 2010
- *Médecine-Sciences Flammarion*, HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 3^{ème} édition
- *Vidal*, Vidal 2006 Le Dictionnaire
- *Syllabus Pharmacologie oculaire* Mostafa Dellale 2010