

Aminosides (aminoglycosides)

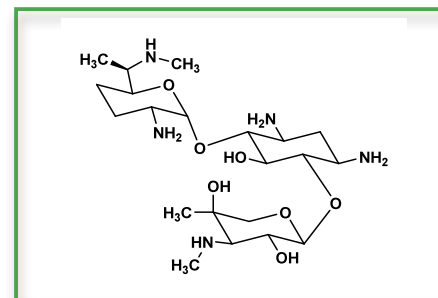
Auteurs : A. Reynaud - L. Crémet

Introduction

- Antibiotiques utilisés essentiellement en milieu hospitalier, compte tenu notamment de leur administration habituelle par voie parentérale (perfusion I.V. sur 30 minutes, de préférence) et de leur toxicité (cf. ci-après), rarement en monothérapie (pyélonéphrites, éventuellement), plus généralement comme partenaire d'une association (avec β -lactame, F-quinolone...), en vue d'obtenir un effet synergique. Cas particulier : administration en aérosol (tobramycine - mucoviscidose).
- Les plus utilisés actuellement sont gentamicine, amikacine, tobramycine et nétilmicine.

Structure chimique

- Association de sucres aminés liés à un noyau central amino-cyclitol ; groupements OH et NH₂ plus ou moins accessibles à la substitution par divers groupements chimiques, entraînant une perte d'activité antibactérienne (cf. ci-après).



Spectre d'activité

- Spectre large incluant la plupart des bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Campylobacter*...), les staphylocoques sensibles à la méticilline (souches résistantes à la méticilline souvent résistantes aux aminosides, la gentamicine étant l'aminoside qui reste le plus souvent actif), *Listeria*...
- Résistance naturelle des streptocoques, entérocoques, anaérobies stricts (cf. ci-après), *Legionella*, *Chlamydia*, spirochètes,

Mécanisme d'action

- Action bactéricide, concentration-dépendante, par perturbation de la synthèse des protéines, suite à la fixation au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes (protéines S et ARN16S).
- Perturbation de la phase d'initiation, par blocage des sites de fixation des facteurs d'initiation (intervenant dans la dissociation des sous-unités ribosomales, pour permettre le positionnement de l'ARNm porteur du code génétique) ; blocage des interactions codon (de l'ARNm) - anticodon (de l'ARNt) au niveau du site A (accepteur) ; perturbation éventuelle de la phase d'élongation, suite à la distorsion de la structure du ribosome, consécutive à la fixation de l'antibiotique, conduisant à des erreurs de lecture et des décrochages des aminoacyl-ARNt.

Mécanismes de résistance

- **Résistance naturelle de bas niveau** des bactéries anaérobies strictes et anaérobies préférentielles (streptocoques, entérocoques), par défaut de pénétration dans la bactérie ; en effet, l'aminoside doit traverser la membrane cytoplasmique, grâce à un système de transport qui requiert l'énergie de la force proton-motrice produite par les chaînes respiratoires aérobies ; il y a cependant synergie des associations pénicilline + aminoside à l'égard des streptocoques et entérocoques n'ayant pas acquis de mécanisme de résistance supplémentaire.
- **Résistance acquise (haut niveau)** par inactivation enzymatique (mécanisme le plus fréquent) : 3 catégories d'enzymes, codées par des plasmides ou des transposons, dénommées aminoside O-phosphotransférases (APH), aminoside O-nucléotidyl-transférases (ANT), aminoside N-acétyl-transférases (AAC), qui permettent la fixation d'un radical chimique sur les groupements OH ou NH₂ présents dans la structure de l'aminoside, ce qui altère l'activité antibactérienne ; les aminosides diffèrent notamment par ces groupements et leur accessibilité à l'inactivation enzymatique, l'amikacine étant l'aminoside le moins susceptible d'inactivation.
- **Résistance acquise par modification de cible** : relativement rare, résulte d'une mutation au niveau d'un gène chromosomique.

• **Résistance acquise par mécanisme d'efflux** : rare, les aminosides n'étant pas des substrats habituels des pompes d'efflux ; cependant, des mutations entraînant la surexpression de ces systèmes peuvent engendrer une résistance.

Principaux effets indésirables

• **Néphrotoxicité** (\pm réversible), **ototoxicité** (souvent irréversible), par accumulation ; prévention par administration en dose unique journalière (DUJ), traitement de courte durée (48 à 72 h, \leq 5 j.), dépistage d'une éventuelle accumulation par dosage sérique (technique EMIT ou FPIA, le plus fréquemment) "en vallée" (= avant administration), principalement si traitement plus prolongé ou insuffisance rénale (concentration résiduelle souhaitée $<$ 0,5 mg/L pour gentamicine, tobramycine, nétilmicine, $<$ 2,5 mg/L pour amikacine).

09.01.2015