

II. ELEMENTS DE BASE SUR LES AMINOSIDES

Les aminosides constituent une famille dont l'importance n'a pas été démentie depuis le début de l'utilisation de la streptomycine en médecine humaine en 1947. Aujourd'hui la famille des aminosides est très diversifiée. Si ces molécules ne possèdent pas toutes exactement les mêmes propriétés antibactériennes, elles ont cependant un certain nombre de caractéristiques chimiques et pharmacocinétiques communes.

A. Rappels de pharmacologie

Les aminosides sont des antibiotiques d'origine naturelle ou semi-synthétique, doués d'une activité bactéricide. Ils se répartissent en deux groupes : les dérivés de la streptidine, tels que la streptomycine et la dihydrostreptomycine, et les dérivés de la désoxy-2-streptamine, tels que la néomycine, la framycétine, la kanamycine, l'amikacine, la gentamicine, la tobramycine et l'apramycine. Ce sont des composés basiques, très hydrosolubles et chimiquement stables [24, 121].

1. Résorption

En raison de leur hydrosolubilité, les aminosides franchissent très mal les membranes biologiques. Ils ne sont pratiquement pas résorbés par le tube digestif et par la peau saine. En effet, après une administration par voie orale, seulement 1% [24] à 3% [25] de la dose administrée est absorbée par l'intestin intact.

La résorption parentérale des solutions aqueuses est en revanche rapide et complète après injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Le pic de concentration plasmatique se situe entre 30 et 90 minutes après l'injection intramusculaire et est identique à celui que l'on observe à la fin de l'administration intraveineuse de la même dose d'antibiotique [24].

Cette résorption orale quasi nulle limite considérablement le recours aux aminosides en médecine vétérinaire dans les infections nécessitant un traitement de longue durée. L'obligation de la voie injectable constitue en effet souvent un obstacle à leur utilisation, par les contraintes qu'elle impose aux propriétaires des animaux traités. Cette voie est cependant très employée lors d'hospitalisation du fait de la simplicité de sa mise en œuvre pour le praticien.

2. Distribution

En raison de leur nature polaire, les aminosides pénètrent très mal dans la plupart des cellules, dans le système nerveux central et l'œil. Les aminosides se fixent très peu aux protéines plasmatiques du fait de leur forte hydrosolubilité. Leur distribution est de type extracellulaire [24].

A l'opposé, des concentrations élevées sont observées au niveau du cortex rénal, dans l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille interne ; cela contribue à leur néphrotoxicité et leur ototoxicité [24].

3. Biotransformations

En raison de leur stabilité et de leur hydrosolubilité, ils ne subissent pratiquement pas de biotransformations dans l'organisme [24, 121].

4. Elimination

Après administration parentérale, les aminosides sont éliminés pour la majeure partie (90%) rapidement, principalement sous forme inchangée par voie rénale, par filtration glomérulaire. Toutefois, une fraction est piégée par réabsorption dans les cellules épithéliales des tubules proximaux du néphron et est lentement relarguée. C'est pour cette raison que de très petites quantités d'aminosides peuvent être détectées dans l'urine 10 à 20 jours après la fin du traitement [24, 121].

Après administration orale, les aminosides n'étant pas inactivés dans l'intestin, ils sont éliminés inchangés dans les selles [121].

B. Utilisation des aminosides

1. Spectre antibactérien

Les aminosides possèdent un spectre d'activité antibactérienne variable selon les composés (tableau I).

Tableau I : Spectre antibactérien des aminosides (d'après PUYT [116]).

	GRAM POSITIF			GRAM NEGATIF		
	<i>Clostridium</i>	Staphylocoques Pénicillases +	Staphylocoques Pénicillases – Streptocoques <i>Corynebactérium</i>	<i>Pasteurella</i>	<i>Salmonelle</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> <i>Proteus</i>
dihydro- streptomycine						
kanamycine						
néomycine						
gentamicine						

Les cases sont hachurées lorsque l'antibiotique est actif sur une catégorie de germes et ce, de façon proportionnelle à la sensibilité moyenne de la bactérie pour cet antibiotique.

Les aminosides les plus anciens (streptomycine, dihydrostreptomycine, néomycine, kanamycine) ont un spectre d'activité relativement étroit, plutôt dirigé contre les bactéries à Gram négatif ; ils sont notamment peu actifs sur les streptocoques. La streptomycine possède par ailleurs une activité sur le bacille tuberculeux (bacille de Koch) [24, 115, 121]. La kanamycine et la streptomycine ne sont pas actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* [24].

Les antibiotiques les plus récents du type de la gentamicine ont un spectre d'activité beaucoup plus large, dirigé à la fois contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif [24, 115, 121].

En revanche, tous les aminosides sont totalement inactifs sur les bactéries anaérobies et les mycoplasmes [115].

2. Mécanisme d'action

Les aminosides sont doués d'une activité antibiotique bactéricide [24, 115, 121].

Après diffusion à travers la membrane externe des bactéries Gram négatif, ils pénètrent à travers la membrane cytoplasmique de façon active. Ce transport actif peut être inhibé par la présence de cations divalents, tels le Ca^{2+} ou le Mg^{2+} , un pH acide ou un manque d'oxygène. C'est pourquoi l'activité antimicrobienne des aminosides est réduite dans un abcès ou des urines acides. Les aminosides se fixent ensuite sur la sous-unité 30 S des ribosomes bactériens. Ils bloquent ainsi la biosynthèse des protéines bactériennes et entraînent la synthèse de protéines aberrantes (figure 22). Ces protéines, en s'insérant dans la membrane plasmique, sont à l'origine d'une altération de la perméabilité membranaire de la bactérie [24, 115].

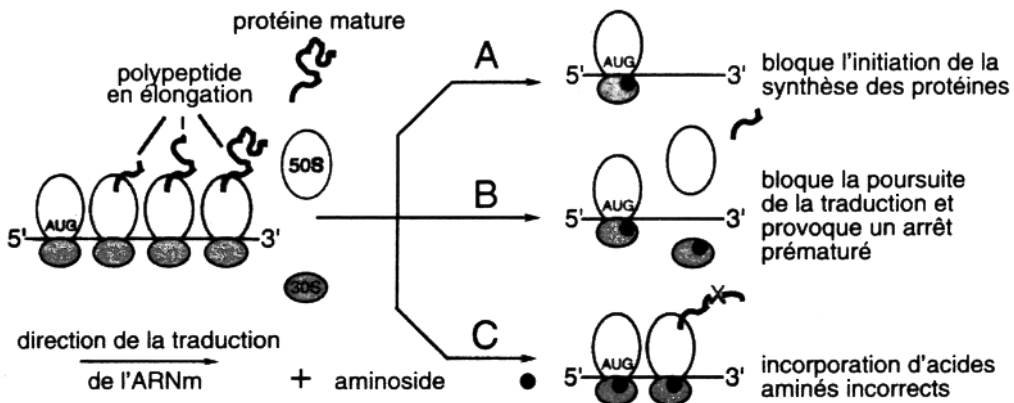


Figure 22 : Effets des aminosides sur la synthèse des protéines (d'après CHAMBERS et SANDE [24]).

A. L'aminoside (●) se lie à la sous-unité ribosomale 30 S et interagit avec l'initiation de la synthèse des protéines en se fixant au complexe ribosomal 30-50 S du codon initiateur (AUG) de l'ARN messager. A mesure que les complexes 30-50 S complètent dans le sens 5' → 3' la traduction de l'ARN messager et se détachent, les complexes d'initiation anormaux, appelés streptomycine monosomes, s'accumulent et bloquent la poursuite de la traduction. La fixation de l'aminoside à la sous-unité 30 S provoque une lecture erronée de l'ARN messager, conduisant à B, arrêt prématuré de la translation avec détachement des complexes ribosomaux et synthèse incomplète des protéines ou C, incorporation incorrecte des acides aminés (indiqué par "X") conduisant à la formation de protéines anormales et non fonctionnelles.

L'effet létal des aminosides se traduit donc par une désorganisation progressive de l'enveloppe cellulaire et des processus cellulaires vitaux.

La spectinomycine se distingue des autres aminosides par un pouvoir bactériostatique et non bactéricide. Elle empêche uniquement la phase d'initiation [115].

3. Résistances

Les aminosides présentent l'inconvénient majeur de développer rapidement des résistances bactériennes [115].

Ces résistances peuvent se traduire par une diminution de la perméabilité membranaire aux antibiotiques, une altération du site de fixation des aminosides sur les ribosomes bactériens ou une inactivation des antibiotiques par des enzymes d'origine bactérienne. Ce dernier mécanisme est de loin celui le plus observé [24].

Il s'agit essentiellement de résistances plasmidiques. Ces plasmides codent pour différentes enzymes qui phosphorylent, acétylent ou adénylent des groupes hydroxyles ou aminés portés par les aminosides, et qui, de ce fait, inactivent ces antibiotiques [24].

4. Les aminosides en médecine vétérinaire

Pour éviter le développement des résistances, la plupart des aminosides de semi-synthèse tels que la tobramycine, la nétilmicine, l'amikacine, la dibékacine ou la sisomycine sont inaccessibles pour la médecine vétérinaire et sont réservées à l'usage hospitalier en médecine humaine [115] (tableau II).

Tableau II : Aminosides disponibles en médecine vétérinaire et en médecine humaine (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35] et le Dictionnaire VIDAL [36]).

Aminosides utilisés en médecine vétérinaire	Aminosides réservés à la médecine humaine
néomycine	tobramycine
framycétine	nétilmicine
kanamycine	amikacine
gentamicine	dibékacine
apramycine	sisomicine
dihydrostreptomycine	isépamicine
spectinomycine	

Le tableau III indique les aminosides qui sont disponibles en médecine vétérinaire selon la voie d'administration choisie.

Tableau III : Voies d'administration des aminosides en médecine vétérinaire (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35]).

Antibiotiques	Voie parentérale	Voie orale	Voie auriculaire	Voie cutanée	Voie ophtalmique
néomycine	+	+	+	+	+
framycétine		+	+		+
kanamycine	+			+	
gentamicine	+	+	+	+	+
apramycine	+				
dihydrostreptomycine	+				
spectinomycine	+				

La néomycine, la kanamycine et la dihydrostreptomycine, en raison de leur trop grande toxicité, ont été écartées des présentations injectables en médecine humaine [108]. Ces molécules rentrent cependant dans des spécialités pharmaceutiques vétérinaires pour injection parentérale (tableau III). Elles sont destinées aux carnivores domestiques et aux animaux de rente (tableau V).

Les aminosides constituent des antibiotiques de choix pour traiter les infections à Gram négatif aérobies. Ils sont indiqués par voie parentérale principalement lors de septicémies et de leptospiroses en association avec des β -lactamines comme la céfalexine ou l'oxacilline, lors d'infections urinaires basses (cystites) en deuxième intention, si les germes en cause sont résistants aux autres antibiotiques [118], lors d'otite interne, en cas de problèmes chroniques ou récurrents, d'impossibilité de soins locaux [16]. La gentamicine est particulièrement intéressante dans ce cas, notamment lorsque se sont installés des *Pseudomonas*. Il est possible également de les utiliser lors d'infections osseuses, bien que leur diffusion osseuse soit moyenne, et lors de métrites [118].

La kanamycine et la gentamicine, sont particulièrement indiquées par voie locale sous forme d'aérosols en cas d'infections respiratoires profondes rebelles aux traitements par voie générale [118].

Ils sont aussi fréquemment employés par voie orale lors d'entérites, puisqu'ils ne passent pas la barrière digestive [118].

Les otites externes et certaines infections oculaires comme les kératites ou les conjonctivites peuvent être traitées par voie locale avec des aminosides. Il est d'ailleurs possible, lors de kératites graves, de réaliser une injection sous-conjonctivale de gentamicine (10 à 40 mg) afin d'obtenir des concentrations supérieures à celles obtenues par l'instillation de collyre. Par contre, en raison de leur nature polaire, les aminosides ne pénètrent pas dans l'œil. Sous forme de crème, les aminosides peuvent constituer un traitement d'appoint local pour certaines infections cutanées très localisées [118].

Le tableau IV indique les doses recommandées pour les différents aminosides. Ces doses peuvent cependant être modifiées pour s'adapter à l'âge, aux infections et aux

pathologies intercurrentes ou à tout autre facteur pouvant prédisposer l'animal à la toxicité des aminosides.

Tableau IV : Doses indicatrices des principaux aminosides en thérapeutique des carnivores domestiques (d'après PUYT [115]).

Antibiotiques	Dose d'entretien (en mg/kg/24 h)	Rythme (répartition/24 h)	Voie d'administration
dihydrostreptomycine	15-40 mg/kg	2 à 3 fois	SC, IM, IV
kanamycine	10-20 mg/kg	2 à 3 fois	SC, IM, IV
néomycine	10-15 mg/kg	2 à 3 fois	orale
gentamicine	4-10 mg/kg	2 à 3 fois	SC, IM, IV lente, locale, orale
amikacine	15 mg/kg	3 fois	SC
nétilmicine	3-6 mg/kg	3 fois	SC, IM
tobramycine	3-6 mg/kg	3 fois	SC, IM
spectinomycine	10-20 mg/kg 40 mg/kg	2 fois 2 fois	IM orale

IV : intraveineuse; IM : intramusculaire; SC : sous-cutanée; IP : intrapéritonéale.

Les tableaux V à IX présentent les différentes spécialités pharmaceutiques vétérinaires disponibles en France et qui contiennent un aminoside.

C. Effets secondaires des aminosides autres que l'ototoxicité

1. Intolérance locale

Quelques réactions d'intolérances au point d'injection existent avec la dihydrostreptomycine et la néomycine. La néomycine peut aussi provoquer des intolérances locales par perturbations de la flore intestinale quand elle est administrée par voie orale. Mais ces manifestations cliniques sont de faible gravité [118].

2. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est commune à tous les aminosides [24, 76]. Elle est le résultat de la forte accumulation et de la forte rétention de l'aminoside par les cellules tubulaires proximales [24, 76]. En effet, après filtration glomérulaire, ils pénètrent par pinocytose dans les cellules des tubes contournés proximaux et y créent des processus dégénératifs puis nécrotiques, menant précocement à une protéinurie et une cylindrurie. Une hématurie peut survenir. L'excrétion rénale des aminosides est diminuée, élevant ainsi leur concentration sérique [24, 76]. Les paramètres sanguins sont modifiés plus tardivement avec l'augmentation de l'urémie et de la créatininémie [76]. La nécrose tubulaire aiguë grave se produit rarement [24].

La néomycine est l'aminoside le plus toxique pour le rein du chien [118]. Elle manifeste cette toxicité aux doses thérapeutiques [76, 118]. La gentamicine est toxique pour le rein quand la dose atteint trois fois la dose recommandée [76]. La framycétine, la tobramycine, l'amikacine et la dihydrostreptomycine possèdent également une toxicité rénale nette en cas de surdosage [118]. La spectinomycine n'a montré de toxicité rénale chez le chien que dans des conditions expérimentales [76].

La néphrotoxicité des aminosides est plus fréquente chez les animaux jeunes ou âgés [76]. Il faut éviter d'employer les aminosides lors d'insuffisance rénale, de déshydratation, de fièvre ou d'emploi concomitant de furosémide ou d'autres substances néphrotoxiques [118].

La néphrotoxicité est dans un premier temps réversible, puis elle devient irréversible. Elle précède souvent les signes d'ototoxicité chez le chien [76].

3. Troubles neuro-musculaires

Tous les aminosides, de façon plus ou moins marquée selon le composé, peuvent induire un blocage neuromusculaire entraînant une paralysie flasque et une dépression cardio-respiratoire. Cet effet est lié à une interaction double avec l'acétylcholine : les aminosides, en se complexant avec les ions calcium, bloquent la libération d'acétylcholine et insensibilisent des récepteurs post-synaptiques en se fixant sur les récepteurs cholinergiques [24, 76, 118].

Cette toxicité se manifeste surtout lors de surdosage ou d'anesthésie [24, 76].

4. Troubles cardiovasculaires

Lors d'une administration intraveineuse, les aminosides peuvent inhiber la contraction du myocarde et des fibres musculaires lisses vasculaires d'où une bradycardie et une vasodilatation, en diminuant la disponibilité du calcium. Cette action dépressive est potentialisée chez les animaux anesthésiés [76].

Tableau V : Spécialités pharmaceutiques vétérinaires pour injections parentérales à base d'aminosides (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35]).

Composition des présentations	Noms déposés	AMM	Voie
apramycine	APRAMYCINE 200 Injection	Veaux	IM
gentamicine	FORTICINE® Solution	Veaux	IV, IM
...	G4®	Veaux, CN, CT	IV, IM
...	GENTA-2	CN, CT	IM, SC
...	GENTA-5	CN	IM, SC
...	PANGRAM® 1%	Veaux, CN, CT	IM
...	PANGRAM® 4%	Veaux	IV, IM
...	SEPTIGEN® 10 et 40	Veaux, CN, CT	IV, IM, SC
...	TOTAMICINE®	Veaux	IM
...	VETRIGEN®	Veaux, PC	IM
gentamicine + ampicilline	BI-GENTAL®	BV	SC
kanamycine	KANACILLINE®	CN, CT	IM, SC
kanamycine + colistine	K.C.	BV, CN, CT	IM, SC
spectinomycine	SPECTAM® G.A.	BV, CV, OV, CP, PC	IM
spectinomycine + lincomycine	LINCO-SPECTIN®	CN, CT, PC, Veaux, OV, CP	IM, SC
dihydrostreptomycine (DHS) + spiramycine	ALTIBIOTIC 75 + 50	BV, PC, Volailles	IM, SC, IP
DHS + tétracycline	PANAFUGE®	BV	IM
DHS + pénicilline G	BIPENISTREPTO Noé	BV, OV, PC, CP	IM
...	BIPENI-STREPTO Virbac	BV, CV, OV, CP, PC, CN, CT	IM, SC
...	DUPHAPEN® STREP	BV, CV, OV, CP, PC, CN, CT	IM
...	INDOCILLINE®	BV, CV, PC, OV, CP	IM, SC
...	INJECTYL®	BV, CV, PC, OV, CP, CN	IM, SC
...	INTRAMICINE®	BV, CV, PC, OV, CP, CN, CT	IM, SC
...	PENI DHS Coophavet	BV, CV, PC, OV, CP	IM
...	PENIJECTYL®	BV, CV, PC, OV, CP	IM, SC
...	PENI-STREPTO 20/20 Noé	BV, PC, OV, CP	IM, SC
...	PROCASTREP 40®	BV, CV, PC, OV, CP	IM, SC
...	SHOTAPEN®	BV, PC, OV, CP, CN, CT	IM, SC
...	STREPTAPEN®	BV, CV, PC, CN, CT	IM
DHS + pénicilline G + prednisolone	HISTA CLINE®	BV, CV, PC, OV	IM
DHS + pénicilline G + dexaméthasone + chlorphénamine	HISTABIOSONE®	BV, CV, PC, OV, CP	IM, IP
...	PEN-HISTA-STREP®	BV, CV, PC, OV, CP, CN, CT	IM, IP
néomycine + pénicilline G (procaïne) + méthylprednisolone	CORTEXILINE®	BV, CV, PC, OV, CP, CN, CT	IM, SC

BV : bovins; CV : chevaux; PC : porcins; OV : ovins; CP : caprins; CN : chiens; CT : chats; IV : intraveineuse; IM : intramusculaire; SC : sous-cutanée; IP : intrapéritonéale.

Tableau VI : Spécialités pharmaceutiques orales à base d'aminosides destinées aux carnivores domestiques (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35]).

Composition des présentations	Noms déposés	AMM
gentamicine ...	GENTACAT® GENTADOG®	CN, CT CN
néomycine néomycine + pectine + kaolin néomycine + silicates d'aluminium et de magnésium néomycine + sulfaguandine + atropine néomycine + furaltadone	NEOMYDIAR® Chiens - Chats KAOMYCIN® DIARCAP® ENTEROTAB TREFURCAN®	CN, CT CN, CT CN, CT CN, CT CN
framycétine + sulfaguandine framycétine + sulfaguandine + atropine framycétine + sulfaguandine + atropine	BIESKADOG® CANIDIARIX® FELIDIARIX®	CN, CT CN, CT CT

CN : chiens; CT : chats.

Tableau VII : Spécialités pharmaceutiques ophtalmiques vétérinaires à base d'aminosides (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35]).

Composition des présentations	Noms déposés	Présentation	AMM
néomycine néomycine + hydrocortisone	OPHTALKAN® CORTIKAN® Lait NEO-CORTEF 1,5% NEO-HYDROPS®	collyre lait collyre collyre	CN,CT CN,CT CN,CT BV, CV, PC, OV, CN,CT
néomycine + hydrocortisone + tétracaïne néomycine + triamcinolone + thiostrepton néomycine + polymyxine B + triamcinolone néomycine + polymyxine B + néosynéphrine néomycine + polymyxine B ...	NEOMYCINE Hydrocortisone PANOLOG® Capsules OPHAMYXINE® Collyre KERATOBIO TIC® TEVEMYXINE® TEVEMYXINE®	pommade pommade collyre collyre collyre pommade	BV, CV, PC, OV, CN,CT CN,CT CN,CT CV, CN, CT CN,CT CN,CT
framycétine + dexaméthasone ...	FRADEXAM® FRADEXAM®	collyre pommade	CN,CT CN,CT
gentamicine gentamicine + dexaméthasone gentamicine + bétaméthasone	SOLIGENTAL® TIACIL® BETA-SEPTIGEN® Collyre	gel collyre collyre	CN,CT CN,CT BV, CN, CT

BV : bovins; CV : chevaux; PC : porcins; OV : ovins; CP : caprins; CN : chiens; CT : chats.

Tableau VIII : Spécialités pharmaceutiques auriculaires vétérinaires à base d'aminosides (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35]).

Composition des présentations	Noms déposés	AMM
gentamicine + bétaméthasone	BETA-SEPTIGEN® Gouttes auriculaires Pommade auriculaire Pommade cutanée et auriculaire	CN, CT CN CN,CT
gentamicine + bétaméthasone + clotrimazole	OTOMAX® Pommade	CN,CT
framycétine + acide fusidique + nystatine + prednisolone	FUCIDINE C Suspension	CN, CT
néomycine + fludrocortisone + lindane + amyléine néomycine + dexaméthasone + thiabendazole néomycine + hydrocortisone néomycine + triamcinolone + nystatine néomycine + triamcinolone + nystatine + lindane néomycine + dexaméthasone + lindane + acide undécylénique néomycine + hydrocortisone + acide undécylénique + hexachlorocyclohexane + lidocaïne	CORTYL® DEXORYL® NEO-CORTEF 1,5% ORIBIOTIC® ORIDERMYL® OTISTOP® OTOSEDAL®	CN, CT CN, CT CN, CT CN, CT CN, CT CN CN, CT
néomycine + triamcinolone + nystatine + thioestrepton	PANOLOG® Auriculaire	CN, CT

CN : chiens; CT : chats.

Tableau IX : Spécialités pharmaceutiques cutanées vétérinaires à base d'aminosides (d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [35]).

Composition des présentations	Noms déposés	AMM
gentamicine + bétaméthasone	CORTANMYCETINE® Crème	CN, CT
néomycine + hydrocortisone néomycine + prednisolone néomycine + acide salicylique	CORTIKAN® Lait CORTIZEME® DERMOLAC® PREDNIDERM® SEPVAMYCINE®	CN, CT CN, CT CN, CT CN, CT, CV BV, CV, PC, OV, CP, CN, CT
néomycine + triamcinolone + nystatine	PANOLOG® Crème	CN, CT
kanamycine + dexaméthasone + acide undécylénique	PRURITEX® Lotion	CN, CT

BV : bovins; CV : chevaux; PC : porcins; OV : ovins; CP : caprins; CN : chiens; CT : chats.