

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Oran1
Faculté de médecine d'Oran
Département de Pharmacie

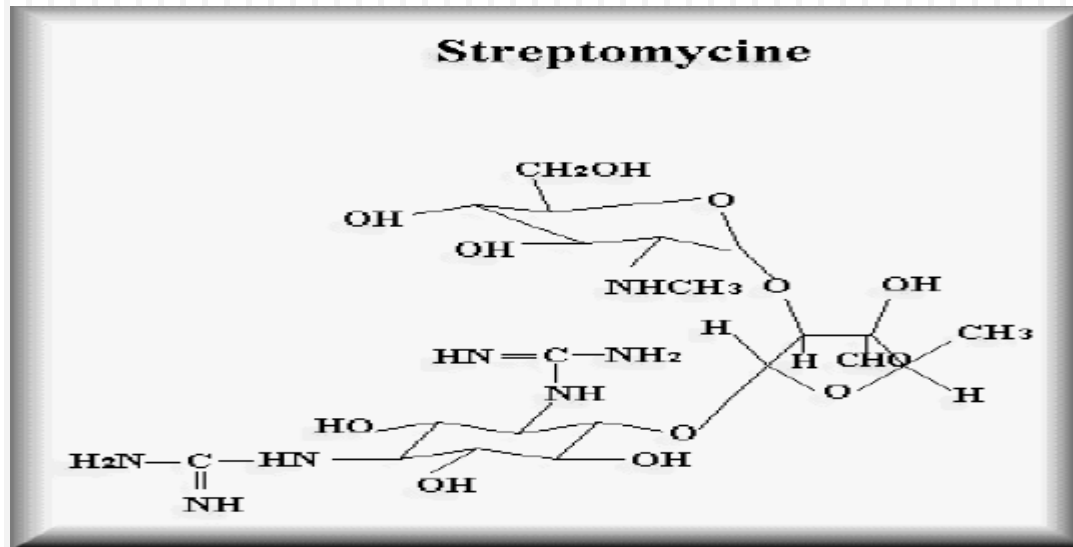
AMINOSIDES ET MACROLIDES

2019-2020

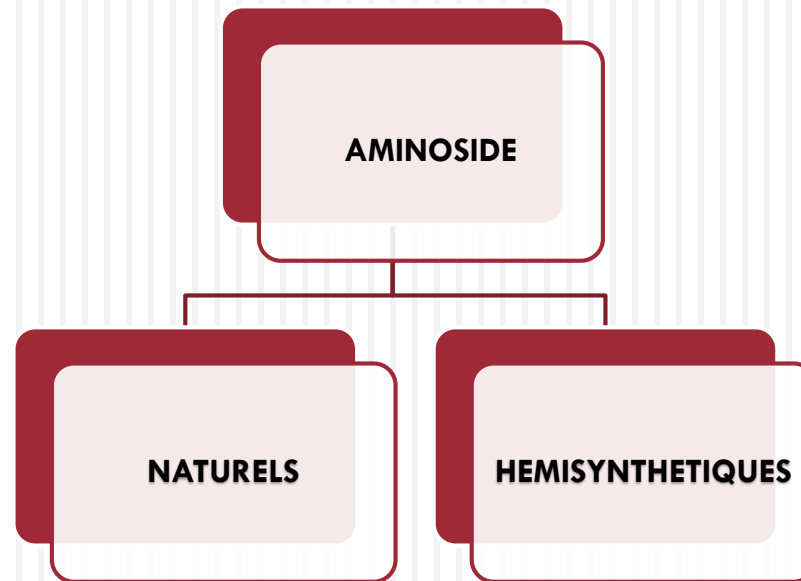
Dr FETATI.H

1. Généralités

- Famille: Aminoside = Aminoglycosides.
- Structure chimique: partie aminées + sucres complexes.



1. Généralités

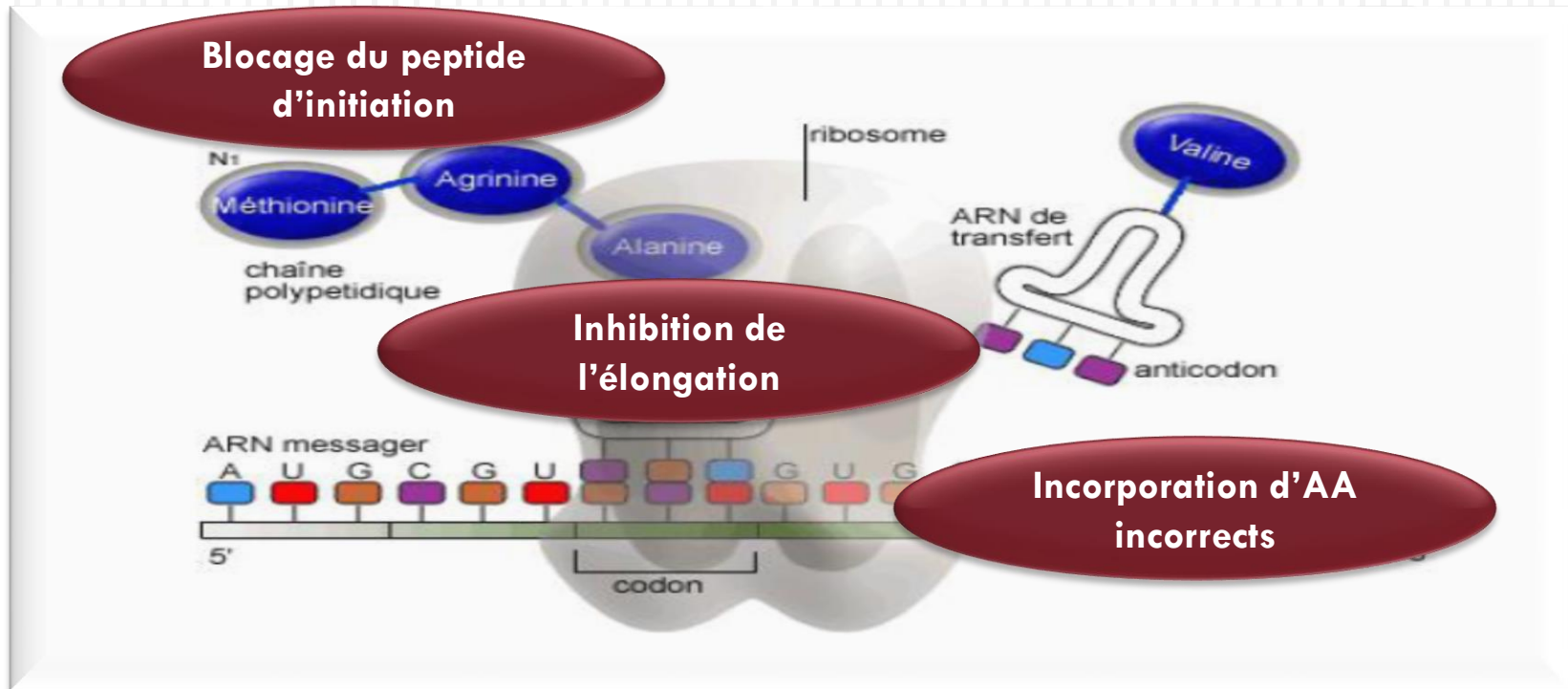


Streptomycine
Néomycine
Kanamycine
Tobramycine
Gentamicine

Amikacine
Nétilmicine

2. Pharmacodynamie

Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes au niveau du **ribosome** bactérien
Transport à l'intérieure de la cellule: énergie fournie par des métabolismes oxydatifs
(inactivité en anaérobiose)



Effets multiples **irréversibles** et létales pour la bactérie

2. Pharmacodynamie

- **Bactéricidie** intense, rapide et importante
- Activité indépendante de l'inoculum
- Antibiotiques **dose-dépendants** : intérêt du dose unique journalière.
- **Effet post-antibiotique** marqué (possibilité d'espacer les prises)

3. Pharmacocinétique

Absorption

- Voies d'administration : IV, IM
 - Résorption complète et rapide par voie IM
 - **Absorption digestive nulle** (utilisation en décontamination digestive)

Distribution

- Diffusion **rapide** et **importante** dans les liquides biologiques et la plupart des tissus (sauf méninges), passage foetoplacentaire.

Métabolisme

- Pas de métabolisme.

Élimination

- Élimination **rénale** quasi exclusive
- Sous forme inchangée
- Dialysable.

4. Effets indésirables

- Toxicité rénale
 - Lésions des cellules tubulaires proximales
 - Réversible
 - Traitement (trt) prolongé, trt néprotoxique associé, IR préexistante
- Toxicité auditive
 - Toxicité cochléovestibulaire
 - Irréversible
 - Trt prolongé, trt népro et ototoxique associé, IR préexistante

CI: myasthénie, association aux curares (**effet curare like = toxicité neuromusculaire**)

5. Précautions d'emploi

- Monitoring des posologies : Dosage sérique
 - au pic (C_{max}): efficacité.
 - et en vallée (C_{min}): toxicité

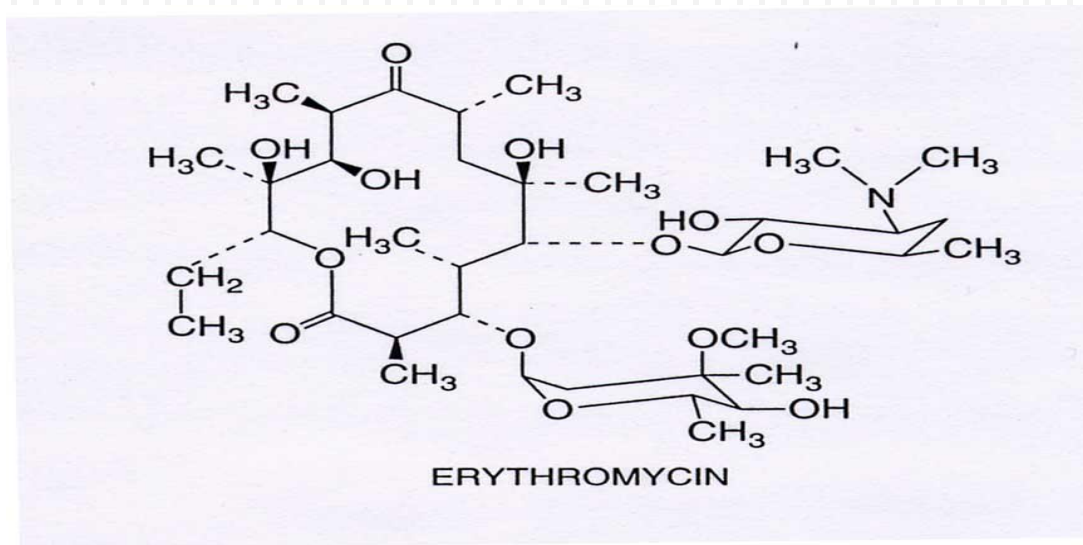
- Dose unique journalière
 - Plus active et moins toxique

- Hémodialyse:
 - Administration en pré dialyse (4h avant)

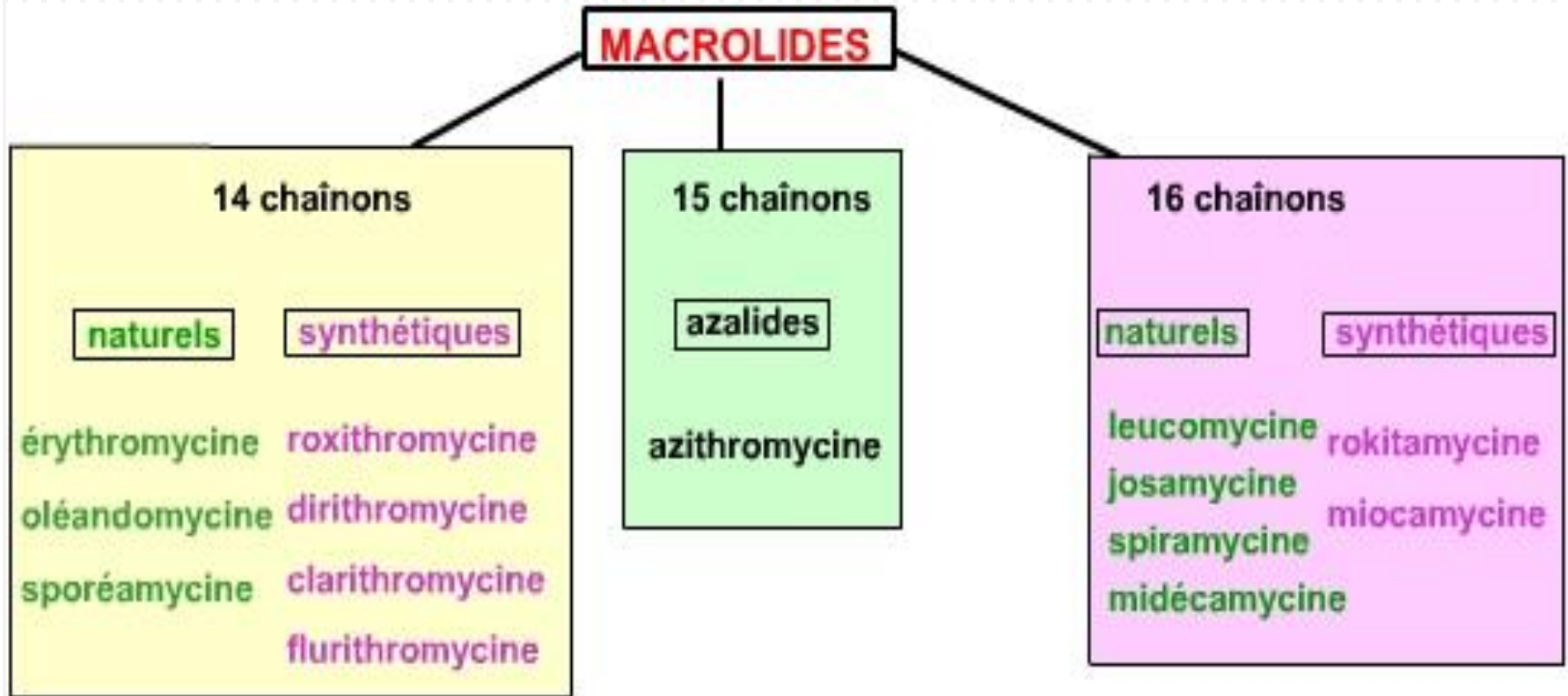
II. Macrolides

1. Généralités

□ Structure : un cycle macrolactonique.



1. Généralités



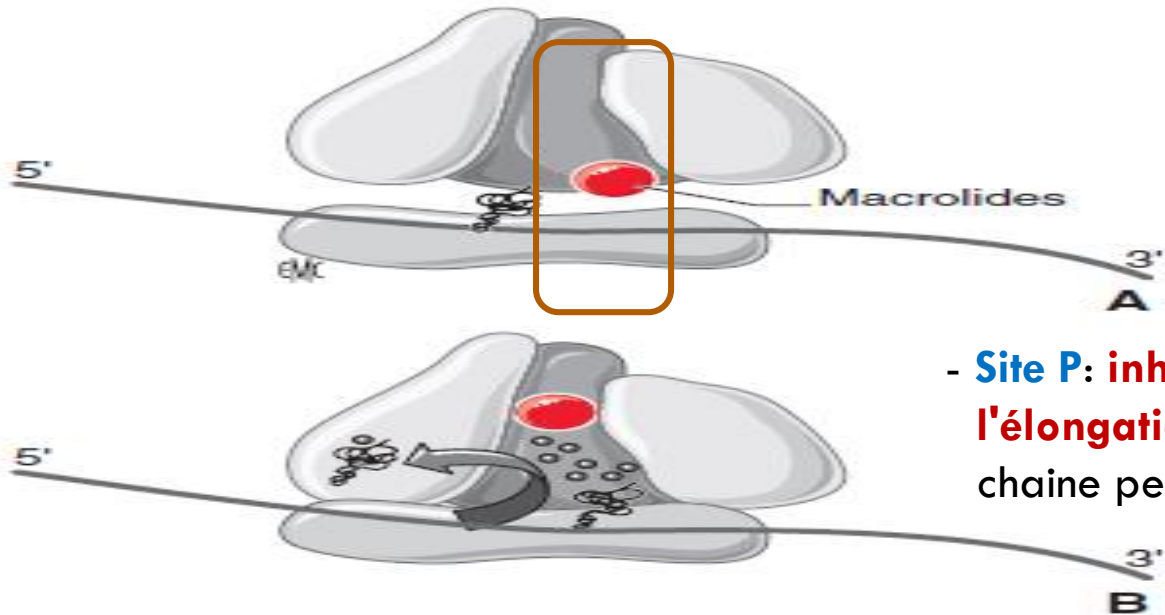
1. Généralités

ATB apparentés aux macrolides

- Ils présentent une similarité chimique et spectrale
- Kétolides
 - Télithromycine
- Lincosanides
 - Lincomycine, clindamycine
- Synergistines
 - Pristinamycine, quinupristine / dalfopristine

2. Pharmacodynamie

- Inhibition de la synthèse protéique :
 - Fixation à la sous-unité 50S du **ribosome**.



2. Pharmacodynamie

- ❑ ATB Bactériostatiques

- ❑ Faiblement bactéricide selon :
 - Concentration de l'ATB
 - Espèce bactérienne
 - Phase de la croissance bactérienne
 - Densité de l'inoculum

- ❑ Autres activités:
 - Effet immunomodulateur et anti-inflammatoire : mécanisme est mal élucidé.
 - Dans les bronches, ils diminueraient l'hypersécrétion de mucus et l'hyperréactivité.

3. Pharmacocinétique

Absorption

- Voies d'administration : IV, per os
- Erythromycine base : instable en milieu acide → Sel laurique de l'ester propionique, Biodisponibilité diminuée par l'alimentation.
- Nouveaux macrolides: stabilité meilleure

Distribution

- Excellente diffusion tissulaire ,bonne pénétration osseuse, prostatique, séreuse , mauvaise diffusion dans le LCR
- Forte concentration intracellulaire (10 à 100 fois Cp)
- Fiable passage placentaire , passage dans le lait variable

Métabolisme

Hépatique par le cytochrome P450 CYP3A4:

Interactions médicamenteuses +++

- Roxithromycine et azithromycine : peu métabolisées


Élimination

Biliaire +++ : forme inchangée ou métabolites

Rénale moins importante

T1/2 variable, Azithro = 50h

4. Effets indésirables

- Tolérance généralement bonne
 - Troubles digestifs
 - Réactions allergiques et cutanées
 - Troubles hépatiques (posologie élevée)
 - Troubles transitoires de l'audition : erythromycine++ , doses 
 - Troubles cardiaques: allongement du QT risque d'arythmie maligne (surveiller ECG et vérifier autres médication allongeant QT) , erythromycine IV : peut donner des torsades de pointe si administration trop rapide
- Inhibiteurs enzymatiques
 - macrolides C14 > C15 > C16 (sauf spiramycine)

5. Précautions d'emploi

- Insuffisance hépatique sévère: A éviter
- Insuffisance rénale :
 - contre indication de l'azithromycine,
 - réduction de 50% de la dose pour la clarithromycine et de dirithromycine,
 - pas d'ajustement posologique : érythromycine, josamycine, roxithromycine, spiramycine
- Associations contre-indiquées : (allongement de l'espace QT)
 - Cisapride + érythromycine ou clarithromycine
 - Antiaryhmiques : disopyramide, quinidine + érythromycine ou clarithromycine ;