

# LES AMINOSIDES

Dr Adnene TOUMI

Service des Maladies Infectieuses  
CHU Fattouma Bourguiba - Monastir

Monastir le 28.11.2008

# INTRODUCTION

- 1944 : streptomycine (Waksman)
- Depuis : seules une dizaine de molécules ont été développées
- Tare « familiale » des aminosides : la néphro-ototoxicité
- Toxicité diminuée au prix d'une réduction de l'activité antibactérienne.

# INTRODUCTION

- Malgré leur « ancienneté » : activité bactéricide remarquable des aminosides vis-à-vis de nombreux germes (BGN)
- Place privilégiée dans le traitement de nombreux états infectieux sévères
- Respect stricte des règles de prescription : toxicité – diffusion

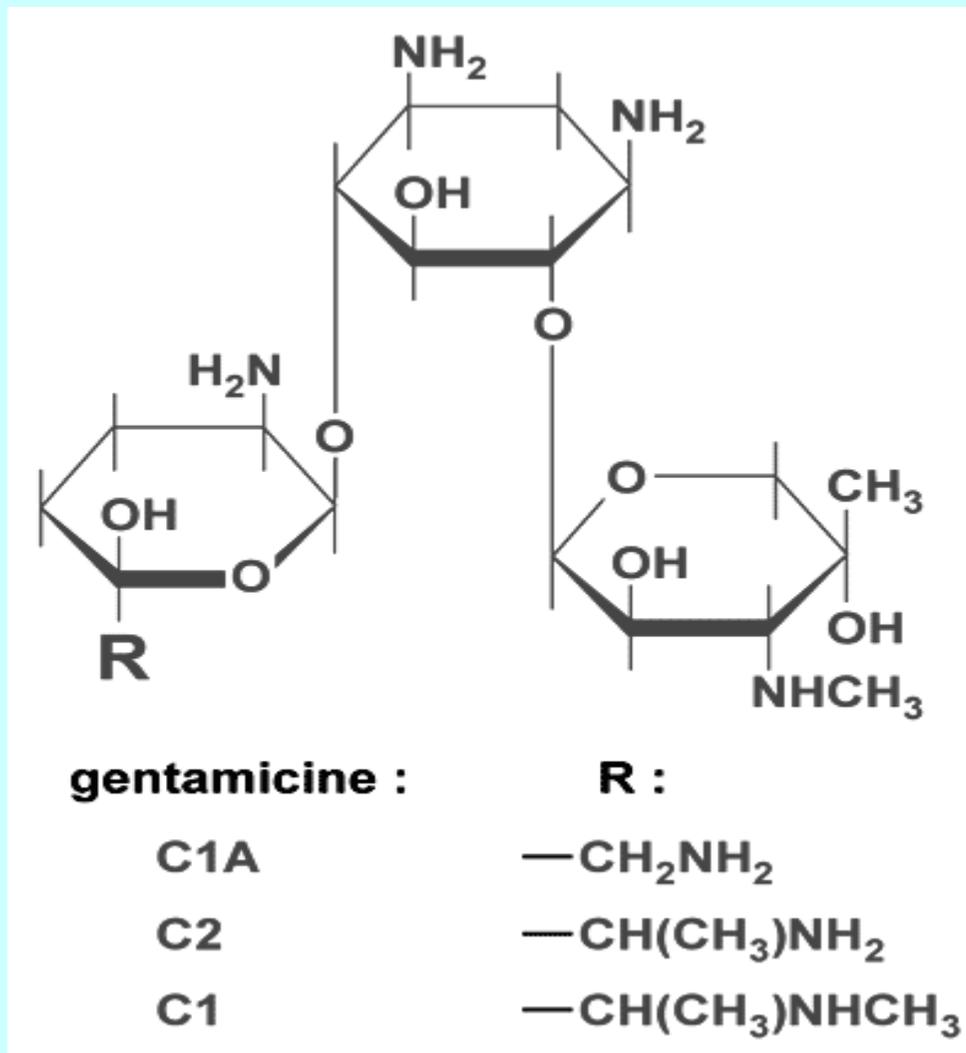
## STRUCTURE CHIMIQUE ET DENOMINATION

- Sucres aminés = aminoglycosides
- Les aminosides sont soit
  - molécules naturelles, extraites de cultures de *Streptomyces* ou de *Bacillus*,
  - des produits semi-synthétiques.
- Classés d'après la formule chimique du noyau central en trois groupes : streptomycines, désoxystreptamines, et fortimicines

# STRUCTURE CHIMIQUE ET DENOMINATION

Formule chimique	DCI	Origine	Année découverte
Streptomycines	Streptomycine	N	1944
Désoxy-streptamines	Néomycine	N	1949
	Kanamycine	N	1957
	Paromomycin	N	1959
	Gentamicine	N	1963
	Dibékacine	S	1967
	Tobramycine	N	1967
	Nétilmicine	S	1975
	Sisomicine	S	1970
	Amikacine	S	1972
Habekacine	S	1973	
Fortimicines	Astromicine	N	1977
	Dactimicine	N	1980

# STRUCTURE CHIMIQUE ET DENOMINATION



## PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES

- Les aminosides sont des **bases** : activité optimale en pH alcalin.
- Leur PM moyen (entre 500 et 800) les rend aisément **dialysables**.
- Ils sont **thermostables** :
  - **conservation** à température ambiante durant des mois
  - **incorporation** dans des préparations comme les ciments chirurgicaux.

## MÉCANISMES D'ACTION

Les aminosides sont des antibiotiques caractérisés :

- Mécanismes d'action **multiples** sur la bactérie
- Effet **bactéricide** : important, très rapide et indépendant de la densité bactérienne
- Durée d'activité très supérieure au temps d'exposition : « **effet postantibiotique** » marqué

# MÉCANISMES D'ACTION

## A- Effets sur la bactérie

1/ Transport à l'intérieur des bactéries :

- **1<sup>ère</sup> phase** : traversée de la paroi bactérienne et fixation sur des structures externes de la membrane cytoplasmique.
- **2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> phases** :
  - transport lent puis rapide à travers la membrane cytoplasmique,
  - fixation sur le ribosome.
- Etapes 2-3 : **énergie** fournie par des métabolismes oxydatifs (**inactivité en anaérobiose**).

# MÉCANISMES D'ACTION

## A- Effets sur la bactérie

### 2/ Action sur le ribosome :

- Cible principale : le ribosome.
- La fixation sur sa **sous-unité 30 S** : altération de la synthèse des protéines
  - Inhibition de la traduction,
  - Induction d'erreurs de lecture du code génétique aboutissant à la synthèse de protéines anormales : mort cellulaire.

# MÉCANISMES D'ACTION

## A- Effets sur la bactérie

### 3/ Action sur d'autres cibles bactériennes :

- Effets sur de nombreuses autres cibles bactériennes,
  - désorganisation de la membrane bactérienne
  - modifications du transport des électrons
  - altération de la synthèse de l'ADN
  - dégradation non spécifique de certains ARN

# MÉCANISMES D'ACTION

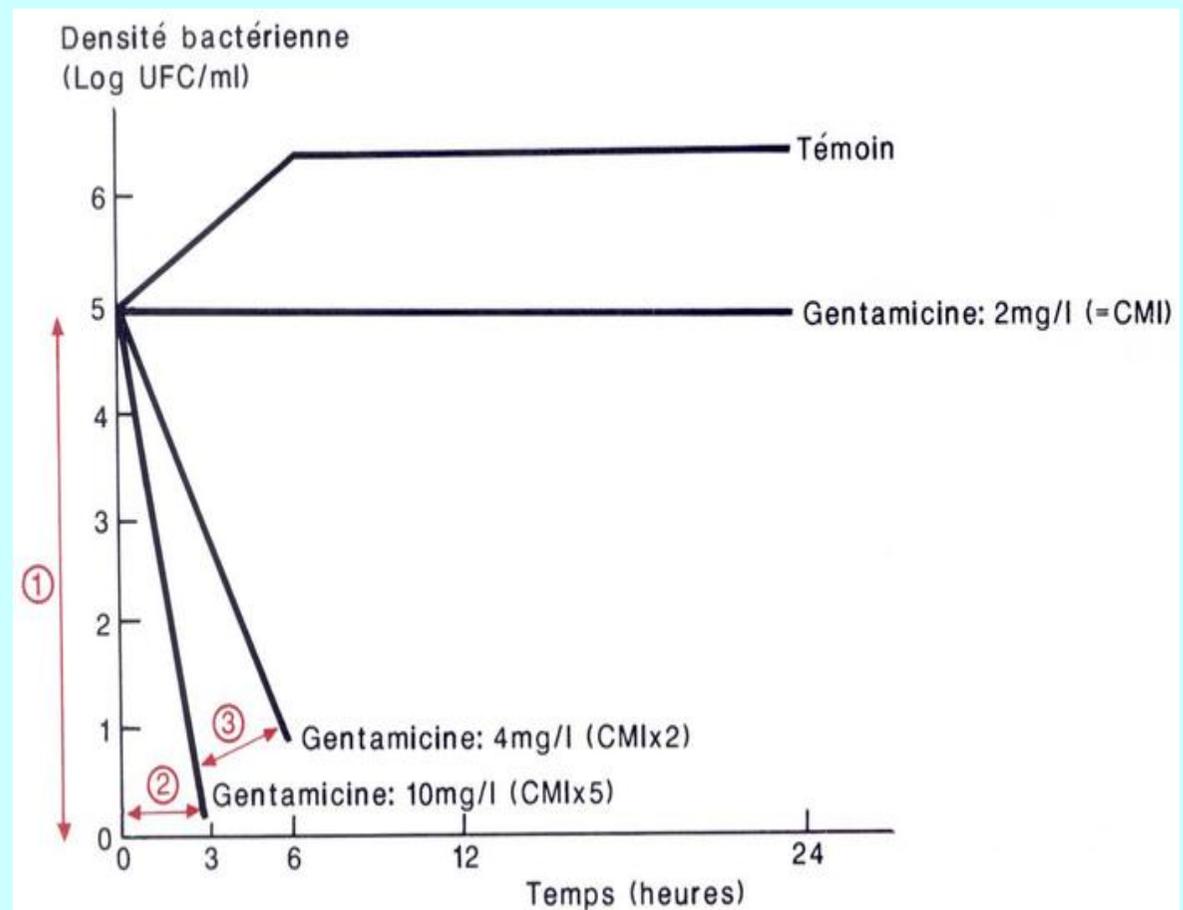
## B- Caractéristiques de la bactéricidie

- **Très intense** : le nombre de bactéries survivantes à 24 heures est souvent très inférieur à 0,01 % de l'inoculum initial
- **Très rapide** : « vitesse de bactéricidie » élevée (en moins de 4 heures)
- **Indépendant de la densité bactérienne** : absence d'« effet inoculum »
- **Dose-dépendant** : l'augmentation des concentrations sériques = augmentation de la bactéricidie

# MÉCANISMES D'ACTION

Caractéristiques de l'effet bactéricide des aminoglycosides observé in vitro.

- 1) intensité,
- 2) rapidité,
- 3) effet dose-dépendant.



# MÉCANISMES D'ACTION

## C- Effet postantibiotique

- EPA : suppression de la croissance bactérienne persistant après une exposition brève de bactéries à un antibiotique
- Expliqué par les dommages cellulaires créés
- L'EPA des aminosides est particulièrement marqué
  - in vitro : de l'ordre de 0,5 à 1,5 heure pour *Staphylococcus aureus*, et de 2 à 6 heures pour les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* ;
  - in vivo, la durée de l'EPA est plus longue
  - l'EPA apparaît dose-dépendant

# MÉCANISMES D'ACTION

## C- Effet postantibiotique

- Conséquence majeure : possibilité d'espacer l'intervalle de temps entre deux doses, sans craindre un phénomène de recroissance bactérienne.

## SPECTRE D'ACTION

- **Large spectre** : germes à **Gram négatif aérobie**s (bacilles, cocci et coccobacilles), **staphylocoques** et sur les **bacilles à Gram positif**.
- Streptomycine / Kanamycine :  
*Mycobacterium tuberculosis*
- Amikacine : mycobactéries atypiques  
(*Mycobacterium avium intracellulaire...*),  
*Nocardia asteroides*

## SPECTRE D'ACTION

- Les streptocoques
- Les pneumocoques
- Les anaérobies

**Naturellement résistants  
aux aminosides**

## ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

L'association d'un aminoglycoside se révèle

- **Synergique** avec
  - une  $\beta$ -lactamine
  - un glycopeptide
  - la colistine
  - la fosfomycine
  - la fucidine (inconstante)

## ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

L'association d'un aminoglycoside se révèle

- **Indifférente** avec
  - Quinolones
  - Rifampicine

## ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

L'association d'un aminoglycoside se révèle

- **parfois antagoniste** : antibiotiques bactériostatiques
  - Phénicolés
  - Cyclines
  - Macrolides

## ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

- Streptocoques : **association  $\beta$ -lactamine/aminoside** synergique et bactéricide
- La synergie = souche de «**bas niveau**» de résistance à l'aminoside utilisé
- La  $\beta$ -lactamine altère la paroi bactérienne, permettant alors la pénétration de l'aminoside puis la lyse de la bactérie.

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

1/ Altération de la cible ribosomale

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

- 1/ Altération de la cible ribosomale
- 2/ Défaut de perméabilité cellulaire

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

- 1/ Altération de la cible ribosomale
- 2/ Défaut de perméabilité cellulaire
- 3/ Inactivation enzymatique

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

## 1/ Altération de la cible ribosomale

- **Substitution, d'origine chromosomique,** d'un acide aminé dans une protéine ribosomale : baisse de l'affinité du ribosome pour l'aminoside.
- **Résistance d'emblée de haut niveau,** mais n'est **pas croisée**, (multiplicité des sites de fixation)
- **Phénomène rare** : incidence clinique restreinte.

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

## 2/ Défaut de perméabilité cellulaire

- **Mutation, d'origine chromosomique :** affecte le transport actif de l'antibiotique à travers la paroi bactérienne
- Surtout rencontré chez les staphylocoques et les *Pseudomonas*
- **Résistance croisée à tous les aminosides**, et parfois à d'autres familles d'antibiotiques.

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

## 3/ Inactivation enzymatique

- Mécanisme **le plus fréquent**.
- **Enzymes inactivatrices** : gènes situés sur des plasmides autotransférables ou sur des transposons, sources d'épidémies hospitalières.
- Les enzymes inactivatrices des aminoglycosides : **trois classes** selon la réaction qu'elles catalysent

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

## 3/ Inactivation enzymatique

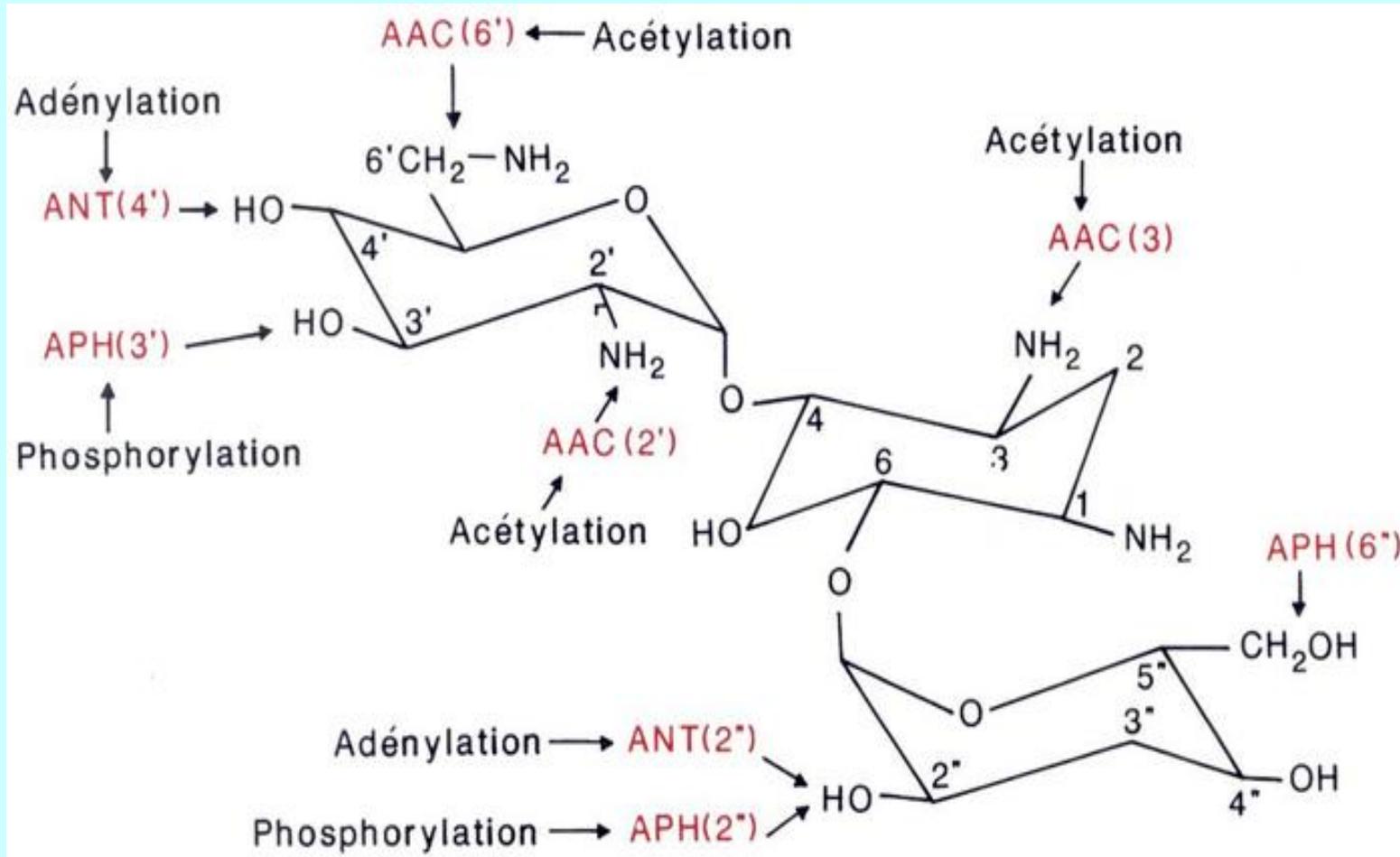
- APH: aminoside-O-phosphotransférases
- ANT: aminoside-O-nucléotidyltransférases
- AAC: aminoside-N-acétyltransférases

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

## 3/ Inactivation enzymatique

- Une même enzyme peut inactiver plusieurs aminosides présentant dans leur formule des sites d'action identiques.
- Inversement, une même molécule peut être dégradée, en un ou plusieurs sites différents, par plusieurs enzymes.

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE



Sites d'inactivation enzymatique des aminosides

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Absorption

- Pas d'absorption par voie entérale.
- Non dégradés : peuvent être indiqués dans la décontamination digestive.
- Après injection IM :
  - résorption excellente
  - biodisponibilité voisine de 100 %
  - taux sérique maximal : 30 à 90 min

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

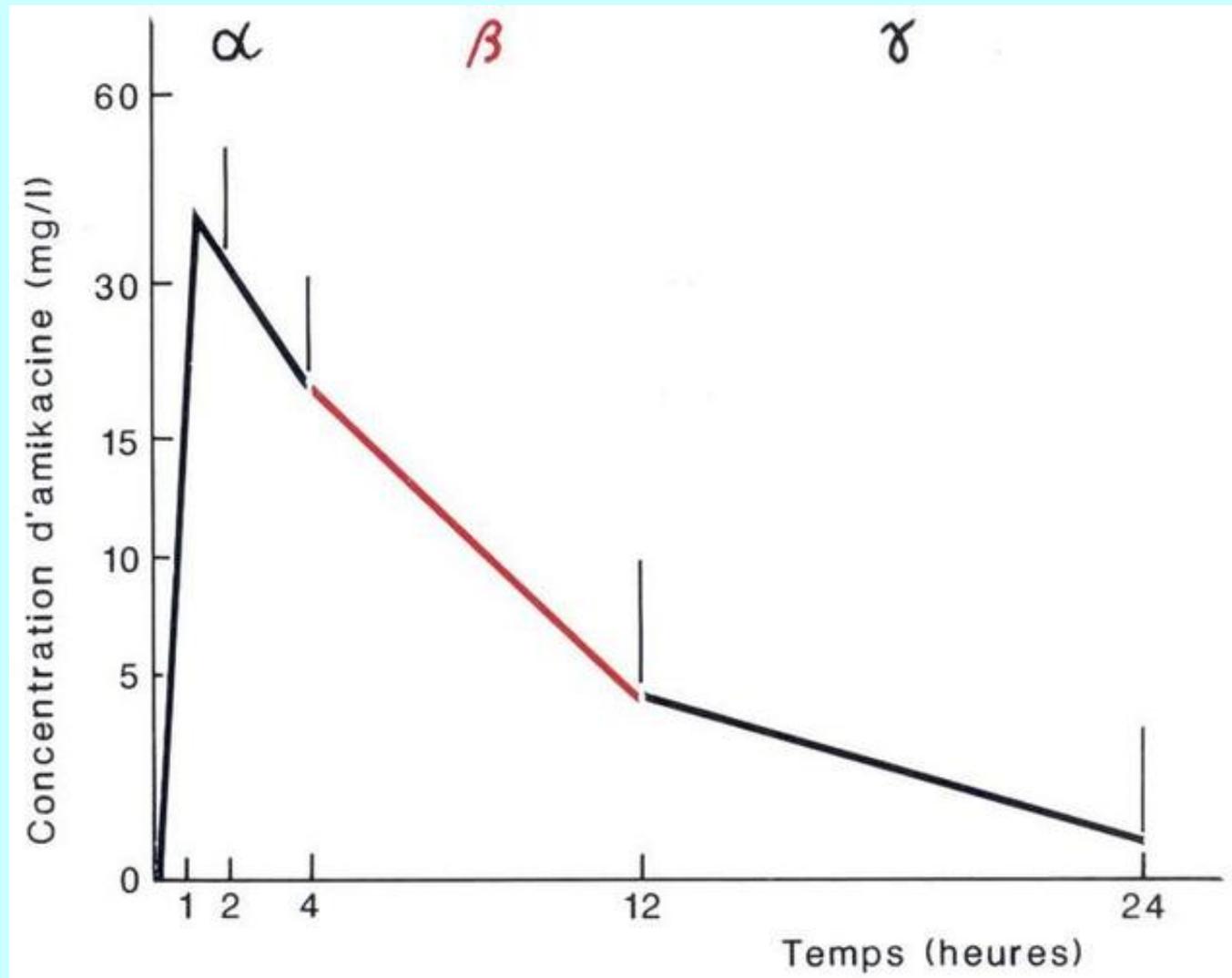
### Distribution

Évolution des taux sériques: modèle tricompartimental :

- phase de distribution **alpha** très brève, dont la  $\frac{1}{2}$  vie varie de 0,2 à 0,4 h
- phase d'élimination précoce **bêta** : une  $\frac{1}{2}$  vie d'environ 2 h (élimination par FG)
- phase d'élimination tardive **gamma** : une  $\frac{1}{2}$  vie  $>$  à 20 h : existence d'un compartiment profond (cortex rénal ?) = intérêt toxicologique

# PHARMACOCINETIQUE

- phase de distribution
- phase d'élimination précoce
- phase d'élimination tardive



# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Distribution

- Diffusion tissulaire très limitée : le VD, variable de 20 à 30 % du poids corporel, correspond essentiellement aux liquides extracellulaires de l'organisme.
- La distribution dans les liquides extracellulaires est variable d'un milieu à l'autre

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Distribution

- Dans le **liquide synovial**, les concentrations sont **élevées**, dépassant la moitié des concentrations sériques concomitantes
  - administration intra-articulaire  
complémentaire : inutile

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Distribution

- **LCR** : diffusion **médiocre** : rapport des taux LCR/sérum de l'ordre de **10 %**, même en cas d'inflammation méningée
  - Traitement local : concentrations rachidiennes  $>$  CMI des germes en cause.

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Distribution

- **Poumon** : tissu/sérum après administration parentérale atteint 1/1 (riche vascularisation)
  - Administration locale, par instillation trachéale (chez les patients intubés ou trachéotomisés) ou par aérosol, améliorerait la diffusion bronchique et pulmonaire

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Distribution

- **Rein** : accumulation dans le cortex
- Concentrations 2 à 3 fois supérieures à celles de la médullaire
- Concentrations **20 à 30 fois supérieures aux pics sériques**
- « **compartiment profond** » : relarguage Partiel et lent :  $\frac{1}{2}$  **vies urinaires** comprises entre **50 et 120 heures**

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Transformation et élimination

- Les aminosides ne sont **pas biotransformés**
- Éliminés sous **forme inchangée**, biologiquement active, essentiellement par **voie rénale**.
- Élimination **rapide** : 85 à 90 % de la dose administrée dès les premières 24 heures.
- **Filtration par le glomérule** : faible part réabsorbée par le tubule, puis accumulée de façon prolongée dans le cortex rénal.

# PHARMACOCINETIQUE

## A- l'adulte à fonction rénale normale

### Transformation et élimination

- L'administration des aminosides en DUJ diminuerait de 30 à 50 % l'accumulation corticale.
- L'excrétion biliaire n'est qu'une voie accessoire, sans cycle entérohépatique :
  - concentrations biliaires faibles
  - absence d'interférence en cas d'affection hépatobiliaire.

# PHARMACOCINETIQUE

## B- terrains particuliers

### 1/ Chez l'insuffisant rénal

- Elévation des concentrations sériques au pic (50 % dans l'IR terminale)
- **Allongement de la  $\frac{1}{2}$  vie** : 20 à 30 fois supérieures à celles du sujet sain (30 à 70 h) ;
- Diminution des concentrations urinaires, devenant **infrathérapeutiques** dès que la **clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min**

# PHARMACOCINETIQUE

## **B- terrains particuliers**

### 1/ Chez l'insuffisant rénal

- Les aminosides sont aisément hémodialysables
- L'épuration par dialyse péritonéale est beaucoup moins efficace (instillation dans le liquide de dialysat)

# PHARMACOCINETIQUE

## B- terrains particuliers

### 2/ chez le nouveau né

- Absorption est plus rapide
- VD plus important
- Élimination rénale est d'autant plus lente que le sujet est plus immature.

Une adaptation thérapeutique indispensable

# PHARMACOCINETIQUE

## B- terrains particuliers

### 3/ Chez le sujet âgé

- Incidents de **sous- ou de surdosages**
- Élimination indépendante de l'âge du patient
  - Étroite **corrélation** avec ses **fonctions rénales** (utilisation d'abaques, comme celle de Gault et Cockcroft)

# PHARMACOCINETIQUE

## B- terrains particuliers

### 4/ Chez le sujet obèse

- Il est préférable de **se référer à la masse maigre** dans le calcul des posologies
- Formule suivante :

poids pris en compte = poids idéal + 40 % de l'excès pondéral

# PHARMACOCINETIQUE

<b>Absorption</b>	Nulle par voie orale
<b>Demi-vie d'élimination</b>	2 heures, en l'absence d'insuffisance rénale
<b>Volume de distribution</b>	0,25 l/kg
<b>Liaison aux protéines</b>	Très faible
<b>Diffusion transplacentaire</b>	Importante
<b>Voie d'élimination</b>	Presque exclusivement rénale, sous forme active

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## A- Toxicité rénale

### Incidence

- 10 % dans les années 1980
- Incidence a diminué : meilleure prise en compte des facteurs de risque
- Gentamicine : le plus néphrotoxique
- Amikacine : le moins.

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## A- Toxicité rénale

### Physiopathologie : complexe

- Lésions des **cellules tubulaires proximales**
- **Accumulation** de l'antibiotique dans la cellule tubulaire du tube contourné proximal : **altérations structurales et fonctionnelles membranaires**
- Nécrose tubulaire : les membranes basales ne sont pas détruites et une régénération cellulaire est possible
- Évolution habituellement favorable **sans séquelles histologiques ou fonctionnelles**

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## A- Toxicité rénale

### Présentation clinique

- Augmentation de l'excrétion de certaines enzymes urinaires comme ( $\beta$ 2-microglobuline, la N-acétylglucosaminidase ou l'alanine-aminopeptidase) : signification ?
- Parfois : protéinurie, leucocyturie.

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## A- Toxicité rénale

### Présentation clinique

- Rarement : IRA, le plus souvent à **diurèse conservée**
- Cliniquement **asymptomatique**
- Élévation isolée de la créatininémie
- Survenant en moyenne **7 à 10 jours** après le début du traitement.

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## A- Toxicité rénale

### Facteurs favorisants

- Insuffisance rénale préexistante
- Désordres acidobasiques (acidose) ou hydroélectrolytiques (hypovolémie, hyponatrémie, hypokaliémie)
- Surdosage
- Traitement prolongé plus de 10 jours
- Association de médicaments néphrotoxiques

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## A- Toxicité rénale

### Surveillance

- Le contrôle régulier des CC sériques n'est pas prédictif de la toxicité rénale
- Des valeurs résiduelles supérieures à  $2\mu\text{g/ml}$  (10 pour l'amikacine) témoignent déjà de l'installation d'une insuffisance rénale
- Les dosages :
  - évaluation de l'efficacité antibactérienne
  - surveillance et à l'adaptation des posologies

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléo-vestibulaire

### Incidence

- 3 à 14 % pour l'atteinte cochléaire
- 1 à 14 % pour l'atteinte vestibulaire
- La nétilmicine semblant à la fois la moins cochléo- et vestibulotoxique.

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléo-vestibulaire

### Physiopathologie

- **Lésions irréversibles** des cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne
- La survenue d'accidents toxiques semble corrélée aux concentrations d'antibiotiques atteintes dans les liquides labyrinthiques (endolymphe, périlymphe)

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléovestibulaire

### Physiopathologie

- Les données expérimentales suggèrent que la captation de l'antibiotique par les cellules de l'oreille interne est **dose-dépendante**

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléovestibulaire

### Présentation clinique

- **Atteinte vestibulaire** précède habituellement l'atteinte cochléaire :
  - Vertiges
  - ataxie ou un nystagmus, souvent régressifs ou tout du moins compensés.
- **Atteinte cochléaire** :
  - acouphènes, surdité de perception uni- ou bilatérale, irréversible et inappareillable.

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléo-vestibulaire

### Présentation clinique

- Détection de troubles précoces infracliniques :
  - Audiogramme conventionnel
  - Étude des PEA
  - Électronystagmométrie
  - Audiométrie haute fréquence

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléo-vestibulaire

### Facteurs favorisants

- Doses quotidiennes élevées
- Traitement prolongé plus de 10 jours
- Traitement antérieur par aminoglycoside
- Administration d'autres médicaments ototoxiques
- Insuffisance rénale
- Atteinte auditive antérieure

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## B- Toxicité cochléo-vestibulaire

Effet « curare-like »

- Les aminosides sont contre-indiqués
  - malades myasthéniques
  - malades anesthésiés recevant des curares.

# INCIDENTS ET ACCIDENTS

## C- Autres incidents

- Les rashes allergiques: exceptionnels.
- Les troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie)
- Modifications des tests biologiques hépatiques.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## A- En milieu extrahospitalier

- Traitement des **infections urinaires hautes, compliquées ou non**
- Surtout en cas de contre-indication à l'utilisation d'une  $\beta$ -lactamine ou d'une fluoroquinolone.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## B- En milieu hospitalier

### CURATIF

- En dehors des certaines infections urinaires non compliquées, les aminosides sont pratiquement toujours utilisés en **association**, essentiellement avec une  **$\beta$ -lactamine**

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## B- En milieu hospitalier

### CURATIF

- **Infections sévères à BGN** aérobies, septicémiques ou localisées (pulmonaires, urinaires...)
- **Infections sévères à bacilles pyocyaniques**, en association avec une pénicilline ou une céphalosporine antipyocyanique
- **Infections systémiques à staphylocoques**, en association avec une pénicilline M ou une céphalosporine ; néanmoins, pour les staphylocoques résistants à la méticilline, la fréquence croissante des souches également résistantes aux aminoglycosides en limite de plus en plus les indications
- **Septicémies et endocardites streptococciques**

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## B- En milieu hospitalier CURATIF

- **Traitement d'attaque des états fébriles chez les immunodéprimés et granulopéniques**, en association avec une  $\beta$ -lactamine antipyocyanique
- **Infections à *Listeria***, pour lesquelles l'adjonction d'un aminoglycoside apporte un effet bactéricide, alors que les  $\beta$ -lactamines utilisées seules ne sont que bactériostatiques
- **Infections postopératoires après chirurgie abdominopelvienne**, sous réserve d'associer l'aminoglycoside à un antibiotique actif sur les germes anaérobies
- **Méningites à bacilles à Gram négatif multirésistants**, la médiocre diffusion méningée imposant le plus souvent une administration locale.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## B- En milieu hospitalier

### PRÉVENTIF

- **Par voie orale** : décontamination du tube digestif avant une chirurgie colique
  - Les **cirrhotiques** avec encéphalopathie hépatique
  - Les patients **aplasiques**

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## B- En milieu hospitalier

### PRÉVENTIF

- **Par voie parentérale** : prévention de l'endocardite infectieuse, en association avec l'amoxicilline ou la vancomycine, chez les cardiaques à haut risque (prothèses valvulaires)

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## B- En milieu hospitalier

### PRÉVENTIF

- **Par voie locale** : prévention des infections staphylococciques en chirurgie orthopédique, la gentamicine étant incorporée au ciment acrylique.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## **B- En milieu hospitalier**

### Indications particulières

- La streptomycine :
  - la tuberculose
  - certaines endocardites streptococciques
- L'amikacine :
  - mycobactérioses atypiques
  - nocardioses

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## A- Voies d'administration

- **La voie intramusculaire** : voie habituelle
- **La voie intraveineuse** : réservée aux contre-indications de la voie intramusculaire (troubles de l'hémostase, traitement anticoagulant), en perfusion lente de 30 à 60 minutes.
- La voie intrarachidienne peut être nécessaire

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## A- Voies d'administration

- La voie orale est réservée à la décontamination du tube digestif
- Les voies locales : instillations ou injections dans les cavités naturelles ou pathologiques infectées (plèvre, articulations, vitré...).

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## B- Posologies

# MODALITES D'ADMINISTRATION

DCI	Nom commercial	Posologies habituelles (mg/kg/24h)	
		Adultes	Enfants
Amikacine	Amiklin	15-25	15-25
Gentamicine	Gentalline	3-7	3-7
Nétilmicine	Nétromicine	6-8	6-8
Tobramycine	Nebcine	3	3-5
Streptomycine	Streptomycine	1-1,5g/24h	25-50

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## B- Posologies

### Insuffisance rénale

- La diminution majeure de l'élimination : adapter la posologie
- En cas d'insuffisance rénale sévère : risque d'obtenir des concentrations sériques inefficaces pendant des temps prolongés :
  - il est **préférable d'administrer une demi-dose toutes les demi-vies**

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## B- Posologies

### Insuffisance rénale

- Réduction des doses unitaires : conduit à un fractionnement trop important des doses.
- En cas d'HD : l'administration d'une dose unitaire, à la fin de chaque séance, permet de maintenir des taux sériques thérapeutiques et non toxiques.

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## C- Durée et rythme d'administration

- Utilisés en **association** avec d'autres antibiotiques
- La durée du traitement par aminosides n'est **pas toujours bien codifiée**
- Traitement prolongé :
  - Endocardite à entérocoques ou à streptocoques déficients,
  - Granulopénie fébrile.

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## C- Durée et rythme d'administration

- En dehors de ces circonstances : durée de traitement **brève** :
- les avantages microbiologiques sont surtout évidents dans les premiers jours du traitement (sepsis est sévère et la densité bactérienne importante)
- passé ce cap, l'antibiotique « associé » peut être administré en monothérapie,
- Les accidents néphro- et ototoxiques : au-delà de 10 jours de traitement.

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## C- Durée et rythme d'administration

- Données récentes : **DUJ** = efficacité identique et moindre toxicité.
- Sur le plan **microbiologique** : effet bactéricide dose-dépendant et EPA prolongé = espacement des administrations.

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## C- Durée et rythme d'administration

- Sur le plan **pharmacocinétique** : le caractère saturable de la captation tissulaire rénale et cochléovestibulaire plaide pour la dose unique.
- Études **expérimentales** animales : en monothérapie l'efficacité est préservée, voire améliorée, tandis que la toxicité est diminuée.

# MODALITES D'ADMINISTRATION

## **D- Interactions médicamenteuses**

- Incompatibilités physicochimiques
- Interactions toxicologiques
- Interactions pharmacologiques,  
l'administration orale d'aminoside pouvant entraver l'absorption digestive d'autres médicaments

**MERCI**