

FACULTE DE MEDECINE
COURS DE 4^{ème} ANNEE DE MEDECINE
LES ANTIBIOTIQUES
Pr. D.E ABDENNOUR

Produits par des champignons ou des bactéries ou par synthèse ou semi-synthèse, les antibiotiques sont capables d'inhiber ou de détruire certaines espèces microbiennes. L'utilisation rationnelle des antibiotiques doit reposer sur la connaissance des produits utilisés, l'analyse de l'infection à traiter, la prise en compte du terrain et l'épidémiologie bactérienne.

1- CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES DES ANTIBIOTIQUES :

La classification par famille regroupe les antibiotiques apparentés par leur structure et leur mode d'action.

A) DONNEES MICROBIOLOGIQUES :

Activité antibactérienne : l'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par la CMI et par la CMB. Une bactérie est considérée comme sensible à un antibiotique si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles ; si la CMI est supérieure à ces concentrations, le germe est dit résistant. Si elle est comprise entre la CMI et des concentrations obtenues par la majoration de la posologie, la souche est dite « intermédiaire ». Cette détermination se fait par l'antibiogramme.

B) CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINETIQUES DES ANTIBIOTIQUES :

- Bactéricidie : un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries.
- Activité temps-dépendante : activité antibactérienne fonction de la durée d'exposition à l'antibiotique. Activité concentration dépendante : dépend de la dose d'antibiotique.
- Effet post-antibiotique : effet induit par un ATB après la suppression du contact ATB-bactérie.
- Association ATB : le but est d'élargir le spectre antibactérien, rechercher une synergie.
- Absorption : certains antibiotiques ont une biodisponibilité nulle ou très faible et doivent impérativement être administrés par voie parentérale pour exercer un effet systémique (aminosides, polypeptides, certaines béta-lactamines). D'autres antibiotiques ont une biodisponibilité excellente, atteignant des taux sériques et tissulaires aussi élevés par voie orale que par voie parentérale (fluoroquinolones, sulfamides.). Pour les molécules ayant une biodisponibilité moyenne, il faut augmenter les doses par voie orale. Pour certains antibiotiques, l'absorption digestive est diminuée par la prise d'aliments ou la prise concomitante de pansements digestifs (cyclines, fluoroquinolones).
- Diffusion = volume de distribution : les sites les plus difficiles d'accès pour les antibiotiques sont le LCR, le cerveau, l'os, la prostate et les milieux oculaires. Dans les endocardites, seules les concentrations sériques très élevées permettent aux antibiotiques de diffuser dans les végétations.
- Demi-vie sérique : la demi-vie est habituellement utilisée pour déterminer l'intervalle des doses.
Pour les antibiotiques dose-dépendants avec effet post-antibiotique, l'intervalle d'administration est plus espacé.
- Elimination : les deux voies essentielles d'élimination des antibiotiques sont urinaires et/ou biliaires, sous forme métabolisée ou non. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les antibiotiques à métabolisme hépatocellulaire prédominant doivent être évités. En cas d'insuffisance rénale, on peut effectuer une adaptation posologique en fonction de la clairance rénale.

2- MODALITES D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES :

- Quand faut-il prescrire une antibiothérapie ?

Les antibiotiques ne sont indiqués que dans les infections bactériennes. En cas de fièvre isolée et bien supportée, ils ne doivent pas être prescrits en urgence. L'antibiothérapie est curative lorsqu'elle vise une infection bactérienne caractérisée du point de vue clinique et/ou bactériologique. Elle est dite prophylactique (ou préventive) lorsqu'elle vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies (prévention de l'endocardite bactérienne, de l'infection postopératoire, de la méningite cérébro-spinale). L'antibiothérapie peut être probabiliste en attendant les résultats bactériologiques. Elle est adaptée dès qu'on reçoit ces résultats. Le prélèvement bactériologique est indispensable lorsque l'infection est sévère ou si les germes responsables peuvent être variés ou leur sensibilité inconstante.

- Quel antibiotique utiliser ?

Le choix repose sur plusieurs critères :

- Le foyer infectieux : il faut obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer.
- Le germe : peut être évoqué sur la clinique, la porte d'entrée, le contact, le terrain.
- Le malade : terrain sous-jacent ; diabète, grossesse, insuffisance rénale ou hépatique.

- Faut-il utiliser une association d'antibiotiques ?

Une monothérapie suffit pour traiter la plupart des infections courantes.

Les associations sont proposées pour rechercher un effet synergique, limiter les résistances, élargir le spectre. La chirurgie peut s'avérer nécessaire en complément de l'antibiothérapie : levée d'un obstacle, évacuation d'un abcès.

- Voie d'administration et durée du traitement : voie IV pour les infections graves. Voie orale pour les infections peu sévères et relais possible de la voie parentérale. Voie IM pour les antibiotiques à demi-vie longue en absence de troubles de la coagulation.

La voie locale est peu utilisée. La durée du traitement est variable selon le germe, le terrain, la localisation. L'antibiothérapie doit être interrompue brutalement. L'association d'un aminoside doit être de courte durée, 2 à 5 jours. L'échec de l'antibiothérapie est défini par la persistance des signes locaux et généraux après 48 à 72 heures.

3- EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES :

- Hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, exanthème, purpura, eczéma de contact, choc anaphylactique.
- Mécanismes biochimiques ou toxiques : myélotoxicité, induction enzymatique.
- Phototoxicité.
- Neurologiques : hallucinations, convulsions signes cochléo-vestibulaires.
- Rénaux.
- Hématologiques.
- Gastro-intestinaux.
- Hépatiques

4 - RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES :

- Résistance naturelle : présente chez toutes les bactéries d'une même espèce, elle définit le spectre de l'antibiotique.
- Résistance acquise : installation secondaire d'une résistance chez des espèces a priori sensibles.

Le mécanisme peut être la sécrétion d'une enzyme (ex bêta-lactamase), la modification de la cible d'action ou la diminution de la perméabilité membranaire (porines).

L'induction de cette résistance peut relever d'une mutation génétique d'un plasmide. La mutation chromosomique est un phénomène très faible : elle s'exerce vis à vis d'un seul antibiotique et n'est pas transférable d'une bactérie à une autre.

Dans près de 90 % des cas, la résistance est en rapport avec la présence de plasmides introcytoplasmiques de résistance : elle est dans ces cas transférable d'une bactérie à l'autre et concerne plusieurs antibiotiques.

Quel que soit le mécanisme de résistance, la sélection de souches résistantes peut se faire par la pression des antibiotiques utilisés de façon intempestive et mal adaptée. Le cas des infections nosocomiales en est illustratif.

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

1. BETALACTAMINES :

C'est la plus importante famille des ATB. Le cycle B-lactame constitue leur structure de base commune et permet de développer 4 sous familles dont les deux premières sont de loin les plus importantes :

- Les pénicillines (ou pénèmes).
- Les céphalosporines (ou céphèmes).
- Les carbapénèmes.
- Les monobactames.

Les B-lactamines agissent par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant sur les protéines d'assemblage dénommées PLP ou protéines de liaison des pénicillines.

Les B-lactamines produisent un effet bactéricide.

Hormis les carbapénèmes, les B-lactamines ont une activité de type « temps dépendant » avec un effet post antibiotique faible ou nul.

En association, les B-lactamines ont un effet synergique avec les aminosides, additif ou indifférent avec les fluoroquinolones.

Demi vie brève (en dehors de la ceftriaxone), donc administration pluriquotidienne.

CLASSIFICATION DES BETALACTAMINES

Pénicillines	Pénicillines G et V Pénicillines A Pénicillines M Carboxypénicillines Urédopénicillines Inhibiteurs de bêtalactamases	Pénicilline G N V, Benzathine benzylpénicilline Ampicilline et dérivés, amoxicilline Oxacilline, cloxacilline Ticarcilline Pipéracilline Acide clavulanique, tazobactam, sulbactam
Carbapénèmes Monobactame	Carbapénèmes Monobactame	Imipenem Aztréonam
Céphalosporines	1^{er} génération (C1G) 2^{ème} génération (C2G) 3^{ème} génération (C3G)	Céfalotine, céfalexine, céfaprine, céfazoline, céfadroxil, céfaclor, céfatrizine, céfradine Céfamandole, céfuroxime, Céfoxitine, céfotétan Céfotaxime, ceftizoxime, céfopérazone, ceftriaxone, ceftazidine, cefsulodine, céfépime, cefpirome C3G orales : céfixime, cefpodoxime proxétyl, céfotiam hététyl.

2. AMINOSIDES :

ATB puissamment et rapidement bactéricides. Activité concentration dépendante avec effet post-antibiotique. Leur cible est la sous-unité 30S des ribosomes entraînant une altération de la synthèse des protéines. Leur taux est élevé dans le cortex rénal. Leur diffusion est médiocre dans le LCR. Éliminés par voie rénale, les adaptations thérapeutiques sont indispensables chez l'insuffisant rénal. Les aminosides, sont presque toujours utilisés en

association, le plus souvent à une bétalactamines ou à une fluoroquinolone. Ils sont néphrotoxiques et ototoxiques.

3. CYCLINES :

Bactériostatiques. Inhibent la synthèse protéique par liaison à la sous-unité 30S des ribosomes. Absorption intestinale excellente mais diminuée par les anti-acides et le calcium

4. MACROLIDES, LINCOSAMIDES, SYNERGISTINES :

Inhibent la synthèse protéines en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes. Bactériostatiques. Inactifs sur les entérobactéries.

5. PHENICOLES :

Inhibent la synthèse protéique par action sur la sous-unité 50S des ribosomes. Toxicité hématologique.

6. RIFAMPYCINES :

Bloquent la transcription de l'ADN par action sur l'ARN polymérase. Bonne absorption digestive. Activité sur les mycobactéries et le staphylocoque.

7. QUINOLONONES :

Antibiotiques de synthèse, les fluoroquinolones ou quinolones de 2^{ème} génération ont une bonne diffusion tissulaire qui les rend utiles dans de nombreuses infections systémiques même par voie orale.

Agissent au niveau de l'ADN-gyrase. Actives sur les entérobactéries, les germes intracellulaires et les staphylocoques méthi S.

Contre indiqués chez la femme enceinte ou allaitante et les enfants de moins de 15 ans.

8. POLYPEPTIDES :

30

02.3

Bactéricides par action sur la membrane externe des BGN.

9. ACIDE FUSIQUE

10. FOSFOMYCINE

11. GLYCOPEPTIDES

12. SULFAMIDES

CLASSIFICATION S ANTIBIOTIQUES

D.E ABDENNOUR Faculté de Médecine Université3 Constantine

La classification des antibiotiques est basée sur leur mode d'action.

1e CIBLE : LA PAROI

I - BETALACTAMINES

1 - LES PÉNAMS (pénicillines)

a/ groupe G : de la pénicilline G : Spectre : cocci Gram + et bacilles Gram +.

Chef de file : Benzylpénicilline : Pénicilline G

formes dites "retard" : Benzylpénicilline procaïne : Bipénicilline (semi-retard : 12 heures)

Benzathine benzylpénicilline : Extencilline (long-retard : 15 jours)

formes orales: Phénoxpénicilline (Pénicilline V) : Oracilline, Oспен

b/ groupe M : des pénicillines antistaphylococciques. Spectre: celui de la pénicilline G ; ces produits ne sont pas inactivés par la pénicillinase staphylococcique, d'où leur indication dans les infections à staphylocoques. Oxacilline, Cloxaciline

c/ groupe A : de l'amino-benzylpénicilline (Ampicilline)

Spectre : élargi à certains bacilles à Gram négatif ; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du staphylocoque. Ampicilline, Amoxicilline

d/ groupe des acyl-uréido-pénicillines

Spectre: élargi à certains bacilles à Gram négatif ; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du staphylocoque. actives sur Pseudomonas aeruginosa.

uréido-pénicillines : Pipéracilline,

_carboxy-pénicilline: Ticarcilline,

e/ Groupe des amidino-pénicillines

Spectre : limité aux bacilles à Gram négatif (Entérobactéries) : Pivmécillinam

f/ Groupe des Pénams, inhibiteurs des bêtalactamases

Activité antibactérienne faible. Inhibe la majorité des pénicillinases : Acide clavulanique associé à l'amoxicilline : Augmentin, ou à la ticarcilline: Claventin

2 - LES PÉNEMS : CARBAPÉNEMS : spectre large. Grande stabilité vis à vis de diverses bêtalactamases. Imipénème.

3 - LES CÉPHEMS : Ce sont tous des *produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif. Les céphalosporines sont classées en trois catégories, (Trois "générations").

a/ Céphalosporines de 1^o génération (C1G) : Spectre: relativement résistantes aux pénicillinases ; détruites par les céphalosporinases. Inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.
Actives par voie orale: Céfalexine
Inactives par voie orale : Céfazoline,

b/ Céphalosporines de 2^o génération (C2G), relative résistance à certaines céphalosporinases ; inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.
Céfoxitine, Céfuroxime,

c/ Céphalosporines de 3^o génération (C3G) : accentuent les avantages des précédentes, résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases ; certaines sont actives sur *Pseudomonas aeruginosa*: Céfotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Céfixime.

II – FOSFOMYCINE : Spectre large : cocci Gram + et -, bacilles Gram + et - . La fosfomycine est toujours utilisée en association pour éviter l'apparition de mutants.

Fosfocine : On l'utilise, par voie orale, dans le traitement monodose de la cystite aiguë chez la femme jeune : Monuril.

III – GLYCOPEPTIDES : Spectre étroit : les bactéries à Gram + et principalement :
staphylocoques et entérocoques. Vancomycine, Teicoplanine.

2e CIBLE : LA MEMBRANE. Ce sont des antibiotiques de nature polypeptidique.

I – POLYMYXINES. Actifs sur les bacilles à Gram négatif : Colistine,

3e CIBLE : LE RIBOSOME

I – AMINOSIDES. Spectre large : cocci et bacilles à Gram positif (sauf les streptocoques); cocci et bacilles à Gram négatif, mycobactéries. Toutes les bactéries anaérobies sont résistantes - Streptomycine, Amikacine, Nétilmicine.

II- groupe des MLS :

MACROLIDES : Spiramycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Clarithromycine, Azithromycine.

LINCOSAMIDES : Lincomycine, Clindamycine.

SYNERGISTINES : Pristinamycine,

III – PHÉNICOLÉS : Spectre large y compris rickettsies et chlamydiales :

Chloramphénicol, Thiamphénicol.

IV – TÉTRACYCLINES : Spectre large mais résistances fréquentes. Actives sur les germes à développement intracellulaire y compris rickettsies, chlamydiales et mycoplasmes.
Tétracycline, Doxycycline.

V - ACIDE FUSIDIQUE : Spectre limité : surtout utilisé comme antistaphylococcique :
Acide fusidique.

VI – OXAZOLIDINONES : Spectre : antibiotiques bactériostatiques réservés aux traitements des infections à Gram + résistants aux traitements habituels : Linézolide.

4e CIBLE : BLOPAGE DE L'ARN-POLYMÉRASE

RIFAMYCINES : Spectre large : mycobactéries (/M.tuberculosis, M.leprae), cocci Gram + et -
Bactéries à Gram +, divers bacilles à Gram négatif (dont /Brucella/). Les rifamycines sont actives sur les germes à développement intracellulaire. Rifamycine SV, Rifampicine,

5e CIBLE : L'ADN

I – QUINOLONES : Spectre_ limité aux bactéries à Gram négatif à l'exception de Pseudomonas aeruginosa : Acide nalidixique, Acide pipémidique.

II – FLUOROQUINOLONES : Spectre élargi au Pseudomonas et aux bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques : Péfloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Ciprofloxacine, Levofloxacine.

- **NITRO-IMIDAZOLÉS** : Spectre limité aux bactéries anaérobies, surtout les bacilles Gram - et les bacilles Gram + sporulés. Métronidazole associé à la spiramycine

6e CIBLE : LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE :

I – SULFAMIDES : Spectre théoriquement large, mais résistances fréquentes. Sulfadiazine.

II – TRIMÉTHOPRIME : Spectre large, résistances beaucoup moins fréquentes.

Utilisé seul : Triméthoprimine ou associé à un sulfamide : /Bactrim/