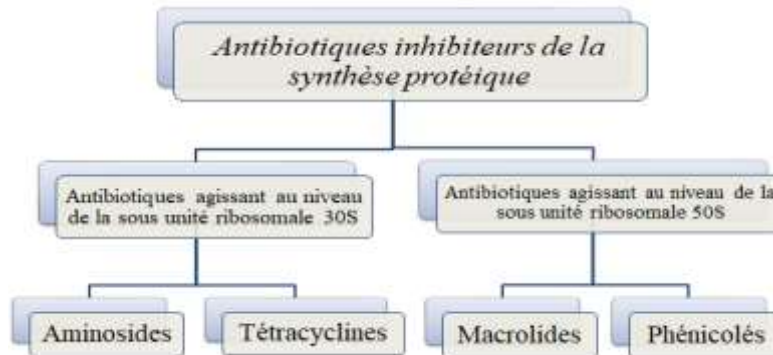


## Les antibiotiques (suite)

### Introduction :

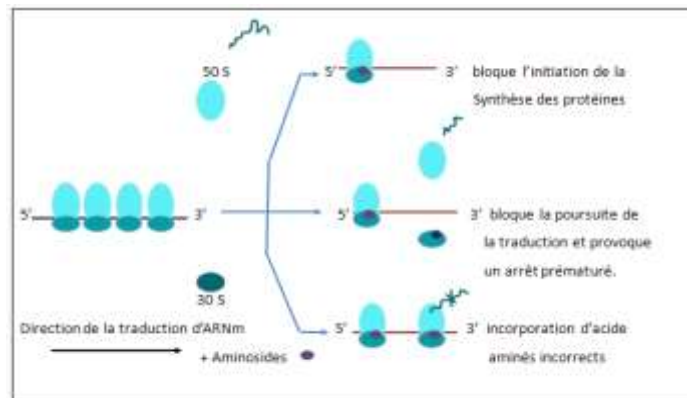
Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c à d produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication (action bactériostatique) ou de détruire (action bactéricide) d'autres micro-organismes.

Chaque ATB est défini par son spectre qui correspond à l'ensemble des bactéries sensibles à cet ATB.



### I/ les aminosides :

- **Structure chimique :** Ce sont des hétérosides naturels. Ce sont des antibiotiques rapidement bactéricides. Ils possèdent des caractères physicochimiques voisins liés à leurs structures polysaccharidiques et à la présence de fonctions azotées
- **Molécules très hydrophiles**
- **Principales molécules :** Aminosides naturels (néomycine, gentamicine)/ Aminosides d'hémi synthèse (Amikacine, Nétilmicine)
- **Spectre antibactérien :** Bactéries à GRAM – aérobie, Bacilles à GRAM +
- **Mécanisme d'action :** Cible principale: Ribosome. Pénétration de l'antibiotique: 3 étapes
  1. Pénétration passive et rapide au travers la paroi bactérienne
  2. Transport actif au travers la membrane cytoplasmique
  3. Fixation sur le ribosome



- **Résistance :**

**A/ Résistance naturelle:** Anaérobies strictes, Les aérotolestants, Treponema pallidum, Leptospira, les Rickettsies et tous les champignons

**B/ Résistance acquise:** 3 mécanismes

1. Altération de la cible ribosomale (mutation): ↓ de l'affinité au ribosome
2. Défaut de perméabilité cellulaire (mutation affectant le système actif de transport)
3. Inactivation enzymatique de l'ATB : ++ fréquente

- **Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption:** Voie orale (absorption très faible)

Voie parentérale +++

**Distribution:** ↓ fixation aux protéines plasmatiques

T<sub>1/2</sub>: 2h

**Métabolisme:** inexistant

**Élimination:** inchangée (voie rénale)

- **Indications :**

- **En milieu hospitalier** : Infections Systémiques staphylococciques (+ Pénic M), Infections Sévères aux Bactéries Gram Négatif, Infections Sévères à *P. aeruginosa* (+lactamines), Septicémies +/- endocardites à entérocoque, Infections post opératoire après chirurgie abdominale
- **En dehors de l'hôpital** : Association: dans toute situation de gravité
- **Effets indésirables**: Aminoglycosides = Index Thérapeutique étroit
  1. **Néphrotoxicité**: Risque de néphropathie → réversible



2. **Ototoxicité**: Atteinte:
    - ✓ vestibulaire réversible avec troubles d'équilibre Streptomycine; Gentamicine; Tobramycine
    - ✓ Cochléaire irréversible avec troubles d'audition (surdité) Kanamycine; Amikacine
  3. **Toxicité neuromusculaire**: Action curarisante (compétition avec le  $Ca^{2+}$  pré synaptique)
- **Interactions médicamenteuses**:
    - Aggravation de néphrotoxicité (*Amphotéricine B*; *Vancomycine*; *Cisplatine*)
    - ↑ risque d'ototoxicité (*Furosémide*; *Acide étacrynique*)
    - Risque de complexation. (Certaines  $\beta$  lactamines : *Carbénicilline*, *Ticarilline*).
    - L'association d'aminoglycosides est contre indiquée

## II/ Les tétracyclines :

- **Classification** : Tétracyclines de 1<sup>ère</sup> génération: naturelles Chlortétracycline, Tétracycline  
Tétracyclines de 2<sup>ème</sup> génération: semi-synthétiques Doxycycline
- **Spectre d'activité** : L'activité s'étend sur: les **streptocoques**, le **gonocoque**, les différents bacilles Gram (-), des bactéries **anaérobies** et des bactéries **atypiques**, Les **entérobactéries: naturellement résistantes**
- **Mécanisme d'action** : Inhibition de la synthèse protéique (liaison à la sous-unité 30s du ribosome)
- **Pharmacocinétique** :

|                              | Molécules de 1 <sup>ère</sup> génération   | Molécules de 2 <sup>ème</sup> génération |
|------------------------------|--|--|
| Résorption                   | Incomplète < 70%<br>+ jeun<br>--- Antiacide, cations   | Importante > 95%                         |
| Distribution                 | Excellente diffusion tissulaire (- méninges)<br>accumulation dentaire, + placenta (CI Grossesse) |  |
| Métabolisme /<br>Elimination | Rénale<br>Cycle entérohépatique  | Hépatique<br>intestinale                 |

- **Résistance aux tétracyclines** : Il y a 3 mécanismes:
  - Système d'efflux
  - Protection du ribosome: modification du site de fixation des cyclines
  - Inactivation enzymatique: rare
- **Indications** :
  - Maladies sexuellement transmissibles
  - Conjonctivites
  - Pneumonie atypique et brucellose
  - Acné
- **Effets indésirables** :
  - Dyschromie dentaire, hypoplasie de l'émail dentaire (moins de 8 ans)
  - Troubles digestifs (nausées, vomissements, ulcérations œsophagiennes)
  - Lésions hépatiques graves (fortes doses, IR)
  - Réaction de photosensibilisation
- **Contre-indications**:
  - Grossesse : hépatotoxicité, atteinte dentaire du fœtus
  - Allaitement
  - Enfant moins de 8 ans : coloration permanente des dents
  - Utilisés avec prudence chez l'insuffisant rénal

**III/ Les macrolides :**

Ce sont des ATB de second choix utilisés chez les patients allergiques aux pénicillines

Les principales molécules : Érythromycine, Roxithromycine, Clarithromycine, Azithromycine, Jozamycine, Spiramycine

- **Mécanisme d'action :** Les macrolides se lient de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes. Ils inhibent la synthèse des protéines
- **Spectre d'activité :** étroit (Quelques BG -, Bactéries intracellulaires, Peu actifs sur Anaérobie)
- **Résistance bactérienne :**
  - **Naturelle:** Germes Gram – (Imperméabilité de la membrane externe + efflux).
  - **Acquise :** Modification de la cible et inactivation enzymatique
- **Pharmacocinétique :**
  - Absorption :** Incomplète /très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique
  - Distribution :**
    - Liaison aux  $\alpha$ -globulines: 50 à 70%
    - Diffusion tissulaire → Excellente (bronches, foie, rate, poumon)
    - Médiocre (LCR)
    - Passe dans placenta / lait
  - Métabolisme :** Hépatique par le cytochrome CYP3A4 en métabolites actifs (inhibiteurs enzymatique)
  - Élimination :** biliaire +++ rénale
- **Indications :**
  - ✚ Infections des voies aériennes supérieures → TRT de 2<sup>ème</sup> intention
  - ✚ Infections des voies aériennes inférieures : TRT de choix (bronchite, pneumopathie, Coqueluche)
  - ✚ Infections génitales → alternative aux :
    - Pénicillines dans TRT de la syphilis
    - Tétracyclines dans TRT des Infections urétrales, prostatiques à Chlamydia
  - ✚ Infections dermatologiques bénignes → acnés
  - ✚ TRT de l'ulcère
  - ✚ Prévention des récurrences du RAA en cas d'allergie aux  $\beta$ lactamines
- **Contre-indications :** Hypersensibilité, Atteinte hépatique, Insuffisance rénale (ajustement de la dose)
- **Effets indésirables**
  - Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissement)
  - Atteintes hépatiques :  $\uparrow$  transaminases (érythromycine)
  - Troubles transitoire de l'audition dose-dépendante (Erythromycine)
  - Troubles du rythme cardiaque
- **Interactions médicamenteuses :**

Risque de surdosage et/ou toxicité de nombreux médicaments lié à l'inhibition de leur métabolisme et compétition au niveau des protéines plasmatiques. Exp : Théophylline, Carbamazépine, ciclosporine, warfarine...

**IV Les Phénicolés**

Deux principaux représentants : **Chloramphénicol et Thiamphénicol**

- **Mécanisme d'action :** ATB essentiellement bactériostatiques, bloquent la synthèse des protéines en se fixant à la S/U 50S du ribosome (risque d'inhibition compétitive en cas d'association aux macrolides)
- **Spectre antibactérien:** ATB à large spectre actifs sur la majorité des BGP et BGN et les anaérobies
- **Propriétés pharmacocinétiques:**
  - Biodisponibilité per os bonne
  - Diffusion tissulaire excellent (y compris LCR et SNC)
  - Chloramphénicol : glucuroconjugaison hépatique (90%)
- **Indications:** Usage clinique exceptionnel (résistances acquises et toxicité), traitement d'infections graves:
  - **Méningites, abcès cérébraux,**
  - **Fièvre typhoïde** (Salmonella thyphi).
  - On utilise encore le **Chloramphénicol** en applications topiques (auriculaires ou oculaires).
  - Le **Thiamphénicol** est indiqué dans les **broncho-pneumopathies à germes multi résistants** (moindre toxicité).
- **Effets indésirables : Mauvaise sélectivité d'action:**

Ils inhibent la synthèse protéique des mitochondries des **cellules souches des globules rouges et blancs.**

  - Toxicité hématologique : anémie aplasique (accident grave et mortel)
  - Syndrome gris du prématuré et du nourrisson (immaturité hépatique)
  - Intolérance digestive mineur
- **Contre-indications:**

- Tout patient présentant des **antécédents d'insuffisance médullaire**.
- Chez le **nouveau-né** et le **nourrisson de moins de 6 mois** et les **femmes enceintes** ("gray baby syndrome").
- **Interactions médicamenteuses :**
  - Par son **effet inhibiteur**, le chloramphénicol peut augmenter la demi-vie de: la **Phénytoïne** ou les **Coumariniques**.
  - Inversement, les inducteurs du métabolisme hépatique (**Barbituriques, Phénytoïne**) augmentent son métabolisme.

#### V/ Glycopeptides : Vancomycine, Teicoplanine

Les glycopeptides sont de découverte ancienne (1960), mais c'est l'apparition de souches Gram (+) résistantes aux  $\beta$ -lactames (principalement **Staphylococcus aureus méthicilline-résistant**) qui explique le succès actuel de ces molécules.

- **Mécanisme d'action:** Des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne. Les glycopeptides sont lentement **bactéricides**.
- **Spectre antibactérien:** actinent uniquement sur les Gram +
- **Pharmacocinétique :**
  - L'absorption orale des glycopeptides est quasi-nulle. Ils ne sont utilisés par cette voie que pour le traitement des colites à Clostridium difficile. Les infections systémiques requièrent une administration soit IV lente pour la vancomycine (l'IM provoque des nécroses tissulaires) soit IV ou IM pour la teicoplanine.
  - Les glycopeptides se caractérisent par une distribution rapide dans les tissus, où ils sont capables de s'accumuler.
  - L'élimination se fait par voie rénale. La teicoplanine se différencie nettement par sa demi-vie très longue (> 48 h).
- **Effets secondaires :**

La vancomycine induit plus fréquemment des effets secondaires. Elle est responsable de néphro- ou d'ototoxicité modérée. Une phlébite au site d'injection est fréquente, ou une hypotension et la libération d'histamine pour la vancomycine uniquement: Syndrome de "l'homme rouge" (perfusion trop rapide < 30 min).

- **Indications :** Réservés au traitement des infections sévères à Gram (+) chez
  - les patients **allergiques aux  $\beta$ -lactames**
  - ou infectés par des **souches multirésistantes à ces antibiotiques (souvent S. aureus méthicilline-résistant) et non sensibles à d'autres agents**.
  - Il faut les associer à un antibiotique actif sur les **Gram (-)**, si présence simultanée de ces organismes.
- **Interactions médicamenteuses :**
  - Des médicaments **néphro-** ou **ototoxiques** potentialisent les effets toxiques de la vancomycine: **aminoglycosides**.
  - Il faut éviter de perfuser les glycopeptides en mélange avec d'autres médicaments (**nombreuses incompatibilités**).

#### VI/ Fluoroquinolones :

- Les Fluoroquinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique.

| Molécules  |                |             |
|--|----------------|-------------|
| <b>1. Quinolones</b>                                     |                |             |
| ac. pipémidique  | ac. oxolinique | cinnoxaline |
| <b>2. Fluoroquinolones de 1<sup>ère</sup> génération</b> |                |             |
| Norfloxacine   | Ciprofloxacine |             |
| Ofloxacine   | Lévofloxacine  |             |
| <b>3. Fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération</b> |                |             |
| Moxifloxacine  |                |             |

- **Mode d'action :** Ont pour cible 2 enzymes de la classe des topoisomérases,
  - **L'ADN- gyrase** [chez les **Gram (-)**]
  - **La topo isomérase IV** [chez les **Gram (+)**].

Les topoisomérases sont les enzymes responsables du super enroulement de la molécule d'ADN (**ADN- Gyrase**), au déroulement local s'opérant lors de la traduction en ARNm (**Topo isomérase IV**).

- Rapidement **Bactéricides**.
- **Spectre d'activité :** Antibiotiques à large spectre:
  - ✓ **Gram (+):** sensibles aux fluoroquinolones de **2** génération.
  - ✓ **Gram (-):**

- ✓ Germes **anaérobies**: bien sensibles à la **moxifloxacine**

- **Pharmacocinétique:**

- L'absorption orale est **très bonne**. Ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de **cations divalents** tels les antiacides.
- La distribution est *large*. *Partiellement* liées aux protéines plasmatiques.
- L'élimination se fait par voie biliaire et/ou rénale. La demi-vie varie entre **3 et 11 heures**.

- **Indications :**

- **Fluoroquinolones de première génération**

- Infections urinaires; infections osseuses; infections des tissus mous (cellulites) et abcès
- Infections des voies respiratoires et génitales (germes **résistants**);
- Infections des voies digestives
- Maladies sexuellement transmissibles.

**Fluoroquinolones de deuxième génération** : Réservées au traitement des infections **ne répondant pas** à d'autres antibiotiques.

- **Effets indésirables :**

- Des troubles **digestifs** (nausées, vomissements, diarrhée) ou hépatiques.
- Une atteinte du **SNC** (céphalées, convulsions, troubles visuels).
- Une toxicité rénale (exceptionnelle).
- Une photo toxicité, surtout pour les dérivés di fluorés.
- Des **altérations au cartilage** (arthralgie).

- **Contre-indications** : En raison de leur capacité à se lier aux cartilages, les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez les **femmes enceintes** et les **enfants**.

- **Interactions médicamenteuses**

- Absorption retardée par coadministration de médicaments neutralisant l'acidité gastrique: **anti-H2; inhibiteurs de pompe à protons**.
- Les préparations d'**antiacides** (sels d'**Al<sup>3+</sup>** ou de **Mg<sup>2+</sup>**) entraînent la précipitation de l'antibiotique sous forme de sels insolubles.
- Les Fluoroquinolones sont des **inhibiteurs du cytochrome P450** et peuvent augmenter le taux sérique de médicaments (**théophylline**).

## **VII/ Sulfamides :**

Bactériostatiques

Sulfamides + triméthoprime (ils ne sont pas administrés seuls) : Sulfadiazine, sulfaméthoxazole (Bactrim\*), sulfaméthizol

- **Indications :**

- Infections urinaires basses ; cystite (sulfaméthizol, sulfadiazine)
- Infections intestinales ; rectocolite hémorragique (sulfasalazine)
- Diarrhée aiguë ou chronique (sulfaguanidine)
- Lésions cutanées ; brulure (sulfadiazine argentique)
- Otite moyenne chez l'enfant
- Toxoplasmose
- Paludisme (sulfadoxime)

- **Pharmacocinétique :**

- **Absorption:** rapide / lente en présence d'aliments
- **Distribution:** - liaison à l'Albumine  
- excellente diffusion tissulaire / fluides de l'organisme, passe dans placenta / lait
- **Métabolisme** : voie prédominante N-acétylation  
glucuroconjugaison
- **Elimination:** Rénale

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité
- Grossesse et allaitement
- Prématuré, nouveau-né, nourrisson
- Insuffisance rénale et hépatique sévère

- **interactions médicamenteuses :**

Au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques + Hypoglycémiant → Hypoglycémie sévère  
+ Méthotrexate → risque de toxicité hématologique

Au niveau du métabolisme : - Inhibition du métabolisme de la Phénytoïne,  
- Inhibition du métabolisme des coumariniques.