

Antibiotiques 2 : Les inhibiteurs de la synthèse protéique et du métabolisme bactériens

I. Les inhibiteurs de la synthèse protéique :

A. Classification :

- Antibiotiques agissant au niveau de la sous unité ribosomale 30S : Aminosides, tétracyclines et oxazolidinones
- Antibiotiques agissant au niveau de la sous unité ribosomale 50S : Macrolides et apparentés, Phénicolés

B. Mécanisme d'action :

1) Macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines, kétolides) groupe MLSK :

Se lie de façon réversible à la sous-unité 50 S des ribosomes, au niveau du site P. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNr depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.

Bactériostatiques ou bactéricides

2) Phénicolés :

Inhibition de la **liaison des ARNt-AA et de la peptidyltransférase** (par action sur la **sous-unité 50S**).

Bactériostatiques

3) Tétracyclines :

-Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur le ribosome bactérien (**sous unité 30 S**), perturbant **l'attachement du complexe ARNt-AA** sur le ribosome et inhibition des systèmes enzymatiques bactériens par chélation des cations divalents (notamment Mg²⁺).

-Bactériostatiques.

4) Aminosides

- Se fixent à la sous-unité 30s des ribosomes (cible primaire), mais aussi sur la sous-unité 50s (cible secondaire) et altèrent le métabolisme glucidique.
- Il en résulte :
 - création d'erreurs dans le décodage des codons traduits par le ribosome : altération de la synthèse protéique.
 - altération de la membrane cytoplasmique.
 - libération de K⁺, de nucléotides et de protéines

Cette accumulation d'erreurs dans les protéines synthétisées va entraîner une désorganisation de la membrane bactérienne et entraîner la perte de son intégrité fonctionnelle.

Leur pénétration dans les bactéries nécessite un mécanisme énergie--dépendants.

- Bactéricides.

5) Oxazolidinones :

Se lie à la **sous-unité 50S** et empêchent la formation du complexe d'initiation

C. Molécules :

Famille d'ATB	Molécules
Macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines, kétolides)	Érythromycine, Clarithromycine, Roxithromycine, Azithromycine, Dirithromycine, Josamycine, Spiramycine. Lincomycine, Clindamycine. Pristinamycine Télithromycine
Tétracyclines	Tétracyclines <i>de 1ère génération</i> : naturelles Ex: Chlortétracycline, Tétracycline Tétracyclines de 2ème génération: semi-synthétiques Ex : Doxycycline
Phénicolés	Chloramphénicol, Thiaphénicol
Aminosides	<u>Molécules naturelles</u> : Gentamicine, Streptomycine, Néomycine, Tobramycine, <u>Molécules d'hémi-synthèse</u> : Amikacine, Dibékacine, Nétilmicine.
Oxazolidinone	Linézolide

D. Résistance bactérienne :

Famille d'ATB	Mécanisme des résistances
Macrolides et apparentés	- <i>Naturelle</i> : Germes Gram – (Imperméabilité de la membrane externe + efflux). - <i>Acquise</i> : Modification de la cible, inactivation enzymatique et efflux actif.
Tétracyclines	-Système d'efflux -Protection du ribosome: modification du site de fixation des cyclines - Inactivation enzymatique: rare
Aminosides	- <i>Naturelle</i> : Anaérobies strictes - <i>Acquise</i> : Altération de la cible ribosomale (mutation du site de fixation); Défaut de perméabilité cellulaire (mutation) et Inactivation enzymatique de l'ATB++(plasmide).
Phénicolés	Par transfert de plasmide de résistance → possible acquisition de multi-résistance (phénicolés, tétracycline et streptomycine) -Inactivation enzymatique (acétylation) -Par mutations → acquisition d'une imperméabilité membranaire

E. Spectre d'activité :

1) Macrolides et apparentés :

Actifs surtout sur les bactéries Gram+ (Staphyocoques méti-S, Streptocoques, gonocoques).
Germes responsables d'infections intracellulaires (legionella, Chlamydia, Mycoplasma), Neisseria gonorrhoea et meningitidi, Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Bordetella pertussis, Corynebactérium diptheriae, Borellia, Leptospores, Rickettsies, Tréponèmes, Toxoplasmes).
Résistance des entérobactéries, entérocoques et du bacille pyocyanique.

2) Tétracyclines :

Spectre large: cocci à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, et aux bacilles à Gram positif et à Gram négatif (Brucella, Pasteurella, Chlamydiae, gonocoques, tréponème, leptospires, méningocoques).

3) Phénicolés :

Spectre large (Gram + et Gram -).

4) Aminosides :

Spectre large: staphylocoques méti-S, bacilles Gram- (entérobactéries), bacilles Gram+ aérobies (Listeria), Gonocoque (Spectinomycine).

5) Oxazolidinones :

Spectre étroit: bactéries aérobies Gram + (entérocoques, streptocoques, staphylocoques y compris méti-R) et quelques germes anaérobies.

F. Pharmacocinétique :

1) Macrolides et apparentés :

Biodisponibilité variable (Erythromycine 20-60% ; Clarithromycine 55%)

Bonne diffusion tissulaire (pulmonaire, hépatique, splénique, amygdalien, prostatique).

Bonne diffusion intracellulaire (polynucléaires et macrophages).

Diffusent peu dans le LCR; traversent la barrière placentaire et se concentrent dans le lait maternel.

Élimination hépatique (sous forme de métabolites et intacts par la bile où ils se concentrent de manière importante → utilisation ds les infections biliaires).

Élimination rénale faible (10% des produits).

Élimination salivaire (mise à profit dans les infections dentaires).

2) Tétracyclines :

Bonne résorption par voie orale, fortement compromise par la présence d'ions Ca²⁺ (médicaments ou produits laitiers).

Bonne diffusion tissulaire (hépatique, splénique, osseux, dans l'appareil uro-génital et respiratoire), leurs concentrations biliaires sont importantes.

La fixation dentaire peut provoquer une hypoplasie de l'émail si la calcification dentaire n'est pas terminée.

Diffusent peu dans le LCR, traversent la barrière placentaire et passent dans le lait.

Élimination mixte biliaire (avec cycle entéro-hépatique) et rénale.

3) Les phénicolés :

Bonne biodisponibilité

4) Les aminosides :

Pas d'absorption digestive donc non utilisés par voie orale.

Utilisés par voie parentérale IM++ ou IV (pef); ou en aérosol (Tobramycine).

Importante diffusion ds les liquides biologiques (épanchements pleuraux, péricardiques, péritonéaux, synoviaux et au niveau bronchique).

Passent la barrière placentaire.

Faible diffusion cellulaire et tissulaire.
Tropisme rénal et cochléaire.
Élimination rénale (sous forme inchangée).

5) Les oxazolidinones :

Excellente BD par voie orale.
Bonne diffusion tissulaire.
Élimination rapide par voie rénale et métabolisation hépatique.

G. Les indications cliniques :

1) Les Macrolides et apparentés :

Infections génitales (prostatiques++), pneumopathies atypiques, digestives (ulcère), infections respiratoires en pédiatrie (diphtérie, coqueluche), infections de la cavité buccale, Infections de la peau et des tissus mous, infections respiratoires et ORL (en alternative).

2) Tétracyclines :

Brucellose, Rickettsioses, chlamydie (urogénitale ou pulmonaire), Pasteurellose, infections de la cavité buccale.

3) Les oxazolidinones :

En monothérapie uniquement dans les infections à Gram+, surtout en milieu hospitalier.

4) Les phénicolés :

Largement abandonné en usage systémique en raison d'une toxicité médullaire marquée.
Utilisation en topique (collyres, par ex.)
Reste utilisé dans les pays à forte endémie d'infections à germes Gram (-) (Salmonella, V. cholerae), et pour les pathologies graves (fièvre typhoïde, méningite bactérienne, infections anaérobies, (rickettsioses, brucelloses).

5) Les aminosides :

ATB précieux pour les infections sévères (communautaires ou nosocomiales), en cas de suspicion de germes multi-résistants.
En milieu hospitalier +++ (tjs utilisés en association).
Streptomycine: antituberculeux uniquement.

H. Les effets indésirables :

1) Les macrolides et apparentés :

Intolérance digestive fréquente (nausées, vomissements, diarrhées et gastralgies).
Toxicité hépatique (rare).

2) Tétracyclines :

Manifestations allergiques.
Troubles digestifs mineurs (nausées, diarrhées, épigastralgies).
Dyschromie dentaire (dents jaunes) ou hypoplasie de l'émail en cas d'utilisation au cours de la grossesse et chez les jeunes enfants de moins de 8 ans (CI absolues).
Photosensibilisation, troubles hématologiques, myasthénie, troubles neurologiques.

3) Phénicolés :

Myélosuppression réversible en cas de dosage élevé
Anémie aplasique chez les sujets prédisposés génétiquement
Anémie hémolytique en cas de déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (méditerranéens et race noire).

4) Aminosides :

Nephrotoxicité (Genta++)
Troubles auditifs (atteinte vestibulaire, atteinte cochléaire irréversible). (Amikacine++); peut toucher le fœtus si la mère est traitée pdt la grossesse (CI relative).
Toxicité neuromusculaire (effet curare-like) (CI en cas de myasthénie).

5) Oxazolidinones :

Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées).
Candidoses au niveau des muqueuses.
Troubles hématologiques (anémie, thrombocytopénie).
Neuropathie.

I. Les interactions médicamenteuses :

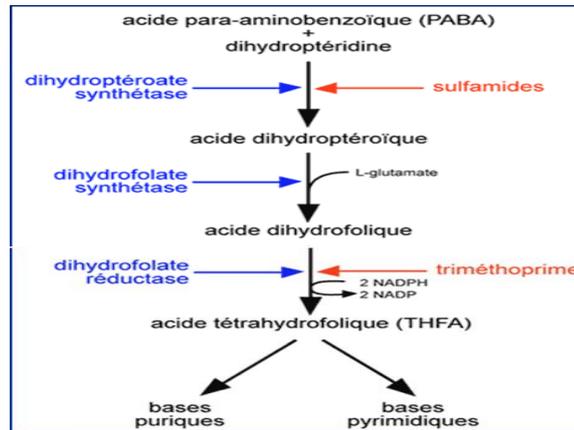
Classe d'ATB	Interactions
Macrolides et apparentés	Ce sont des inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A4* (Érythromycine+++). De nombreuses associations médicamenteuses contre-indiquées ou à éviter (Théophylline, anticoagulants de type coumarinique, carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle, Digoxine, Phénytoïne, Simvastatine, Barbituriques...)
Tétracyclines	<u>Action synergique</u> : avec les antivitamines K (dont les effets anticoagulants peuvent être accrus par les tétracyclines). <u>Action antagoniste</u> : par diminution de l'absorption des tétracyclines du fait de la formation de complexes, avec des cations bi et trivalents. Rétinoïdes: CI absolue risque d'HTIC.
Phénicolés	RAS
Aminosides	Médicaments nephrotoxiques (Ex ciclosporine, vancomycine...). Médicaments ototoxiques (Furosémide). Curarisants. NE JAMAIS ASSOCIER 2 AMINOSIDES.
Oxazolidinones	Inhibiteurs des monoamine-oxydases A et B → beaucoup d'interactions et risque de syndrome sérotoninergique (antimigraineux, antiparkinsoniens, sympatomimétiques, vasopresseurs, neuroleptiques, antidépresseurs, antiémétiques...), et avec les aliments riches en tyramine (fromage, chocolat, banane...).

II. Les inhibiteurs du métabolisme bactérien :

A. Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique : Les sulfamides

1) Mécanisme d'action :

Agissent par inhibition compétitive de la dihydroptéroase synthétase, enzyme de la voie métabolique de l'acide folique, en se substituant au PABA (par analogie structurale). Sont bactériostatiques (mais peuvent devenir bactéricides à fortes concentrations).



2) Molécules:

Sulfadiazine, Sulfaméthoxazole, Sulfafurazole, Sulfadoxine, Sulfaméthizole, Sulfaguanidine, Sulfasalazine.

3) Spectre d'activité:

Spectre naturel très large: Cocci Gram + (staph, strepto); Cocci Gram – (méningocoque); Entérobactéries; bacts aérobies; bacts anaérobies; chlamydia; toxoplasmes...

De nombreuses résistances apparues → utilisation en association synergique avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase DHFR (Triméthoprime, Pyriméthamine).

4) Propriétés pharmacocinétiques:

Très bonne résorption digestive (BD 70-80%). Importante diffusion tissulaire.

Importante liaison aux protéines plasmatiques (50-70%).

Passent la BHE (usage ds les méningites). Passent la barrière placentaire et ds le lait maternel.

Élimination rénale (40-70% sous forme libre ds les urines) + métabolisme hépatique.

5) Indications:

En monothérapie:

Sulfaméthizole: infections urinaires basses.

Sulfasalazine: Infections intestinales.

Sels d'argent de sulfadiazine: brûlures.

En association:

Sulfaméthoxazole + Triméthoprime= Cotrimoxazole: Infections urinaires, respiratoires, gastro-intestinales, neuroméningées, endocardites, Toxoplasmose...

Sulfadoxine + Pyriméthamine: antipaludique.

Sulfadiazine + Pyriméthamine: Toxoplasmose.

Sulfisoxazole + Erythromycine: Otite moyenne aiguë de l'enfant.

6) Effets indésirables:

Troubles digestifs (NVD)

Troubles rénaux (calculs, coliques).

Toxicité hématologique ++

Troubles cutanés allergiques.

Photosensibilisation.

7) Interactions médicamenteuses:

Méthotrexate
AVK, sulfamides hypoglycémiants
Ciclosporine
Phénytoïne

B. Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide nucléique :
B1/ Les quinolones

1) Mécanisme d'action:

Inhibent la réplication de l'ADN bactérien (cible enzymes de la classe des topoisomérases: ADN gyrase et topoisomérase IV)
Bactéricides.

2) Molécules:

Quinolones de 1^{ère} génération: Ac nalidixique.
Quinolones de 2^{ème} génération (Fluoroquinolones de 1^{ère} génération: Ciprofloxacine, Norfloxacine.
Quinolones de 3^{ème} génération (Fluoroquinolones de 2^{ème} génération): Levofloxacine

3) Spectre d'action:

Spectre large (FQ de 2^{ème} G > FQ de 1^{ère} G).
Bacts Gram – (les 2 G); Bacts Gram + et anaérobies (FQ de 2^{ème} G).

4) Pharmacocinétique:

Bonne absorption digestive, ralentie par l'alimentation et par les cations divalents (Ca⁺⁺; Mg⁺⁺...)
Bonne diffusion tissulaire et cellulaire.
Tropisme rénal
Élimination hépatique et/ou rénale
Inhibiteurs du CYP 450 1A2

5) Indications cliniques:

Infections urinaires ++
Infections génitales (gonocoque, chlamydia..)
Infections gastro-intestinales (Typhoïde, salmonellose...)
Infections respiratoires
Infections ostéo-articulaires

6) Effets indésirables:

Troubles ostéo-articulaires (arthralgies, tendinopathies...)
Troubles cutanés (rash, photosensibilisation...)
Troubles digestifs (NVD)
Troubles neurologiques (vieux)
Troubles cardiaques (Moxiflo, LévoFlo)

7) Interactions médicamenteuses:

Médicaments neutralisants l'acidité gastrique (anti H2, IPP, anti acides à base de sels d'Al³⁺ ou de Mg²⁺)

Préparations à base de fer.

Théophylline, anticoagulants oraux (inhibition du métabolisme).

B2/ Les 5-nitro Imidazoles (Métronidazole) :

1) Mécanisme d'action:

Action toxique sur divers constituants cellulaire notamment sur l'ADN, provoque la mort cellulaire.
Bactéricide.

2) Spectre d'action:

Antiparasitaire, antimycosique, actif sur les bactéries anaérobies strictes.

3) Pharmacocinétique:

Bonne absorption par le tractus digestif (BD 80%).

Volume de distribution très élevé. Passe à travers la barrière placentaire et ds le lait maternel.

Élimination essentiellement rénale

6) Indications cliniques:

Infections anaérobies sévères (septicémie, abcès du cerveau...)

Prévention des infections post-chirurgicales (chirurgie abdominale, gynécologique, osseuse...); colites pseudomembraneuses

Infections à germes anaérobies, responsables des lésions périodontiques et parodontales.

7) Effets indésirables:

Leucopénie. Manifestations digestives (goût métallique en bouche, langue noire, glossite, stomatite, muguet buccal...). Coloration rouge-brun des urines.

8) Interactions médicamenteuses:

Warfarine (accidents hémorragiques)/ Alcool (effet antabuse).

Synergie: macrolides et lincosamides.