Faculté de médecine de Constantine
Département de Médecine

LES ANTIBIOTIQUES :
Aminosides, Macrolide, Sulfamides

Dr. M.DOUAOUI- GHARBI

1

LES AMINOSIDES

2

Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

Introduction

- Aminosides = aminoglycosides
- Structure hétérosidique cyclique aminée
- **Origine**:
  - **Naturelle:** produits par des bactéries de l'ordre de **Actinomycètes:** Streptomyces, Micromonospora
  - **Hémi-synthétique.**
- Dénomination: suffix
  - Mycine → Streptomyces
  - Micine → Micromonospora

3

LES AMINOSIDES

Classification

Aminosides naturels	➢ **Streptomycine** ➢ **Néomycine** ➢ **Kanamycine** ➢ **Tobramycine** ➢ **Paromomycine** ➢ **Gentamicine** ➢ **Sisomicine**
Aminosides d'hémi-synthèse	➢ Amikacine ➢ Dibékacine ➢ Nétilmicine

4

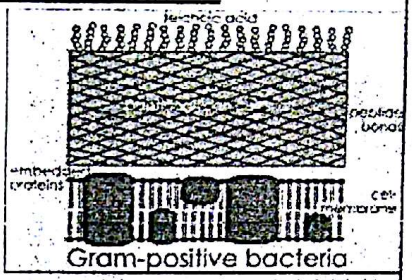
Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

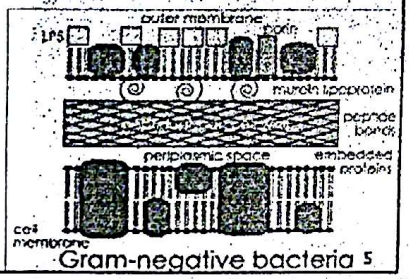
Mécanisme d'action :

1. La pénétration à travers la paroi :

- **Gram +**: pénétration passive à travers les interstices du peptidoglycane.



- **Gram -** : porines (canaux aqueux)



5

LES AMINOSIDES

Mécanisme d'action

2. A travers la membrane cytoplasmique:

Deux étapes :

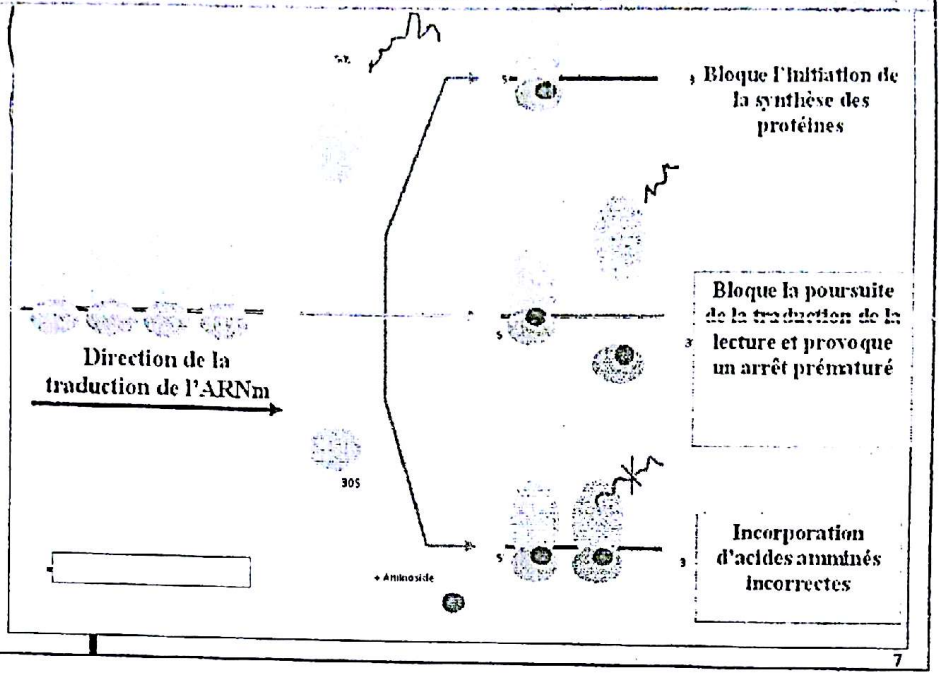
- **Phase I: énergie dépendante** (transport actif) : nécessite un potentiel de membrane (négatif à l'intérieur) ⇨ étape limitante

* Transports actifs: inhibés par la présence de cations divalents (Ca^{++}), un pH acide et exigent de l'oxygène

6

Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES



7

LES AMINOSIDES

Mécanisme d'action

- Perturbent la perméabilité de la membrane bactérienne

⇨ phase II énergie indépendante

- Résultats:
  - Effet rapidement bactéricide (1-2h).
  - L'activité bactéricide concentration dépendante.
  - Effet post ATB: effet bactéricide résiduel persistant après ↙ de C_p

8

Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

Spectre d'activité

Spectre large et concerne particulièrement

× **Bactéries aérobies :**

- BGN aérobies: entérobactéries
- BG+: *Corynebacterium, Listeria*
- Coccies (inconstants): bonne sur *S.aueus, Nesseria meningitidis* et *gonorrhoae*, action moyenne sur Streptocoques du groupe D.

× **Activités particulières :**

- Pseudomonas *aeruginosa : Gentamycine*
- Les Mycobactéries (BK): Streptomycine+++, Kanamycine et Amikacine
- Protozoaires (amibes): Paromomycine
- Cestodes: Paromomycine, Gentamicine Kanamycine et Néomycine

9

LES AMINOSIDES

Résistance bactérienne aux aminosides

Résistance naturelle:

- Anaérobies strictes (*Clostridium, Bacteroides*)
- Les aérotolérants: *Streptocoque* (gpe A), et pneumocoque.
- *Treponema pallidum, Leptospira,et tous les champignons*

10

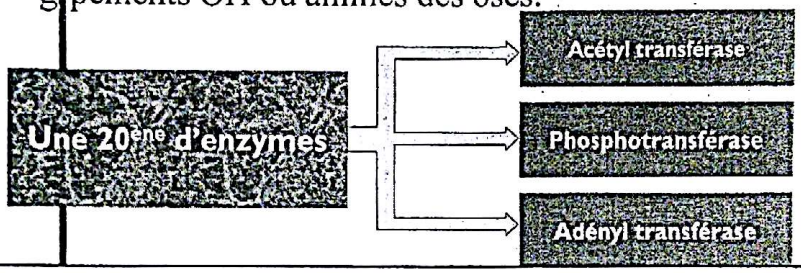
Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

Résistance bactérienne aux aminosides

Résistance acquises: 3 mécanismes

1. Altération de la cible ribosomale (mutation du site de fixation)
2. Défaut de perméabilité cellulaire (mutation)
3. Inactivation enzymatique de l'A1B++(plasmide): sur les groupements OH ou aminés des oses.



11

LES AMINOSIDES

Propriétés pharmacocinétiques

Aminosides = hydrosoluble

Absorption	Distribution	Elimination
- VO = nulle - Voie parentérale	- Fixation aux protéines plasmatiques < 10 % - Distribution extracellulaire. - $T_{1/2}$ court - [C] rénale et cochléaire	- Biotransformation nulle. -Excrétion Rénale s/f. inchangée : 90% Voie rénale rapide -Prolongée pour la fraction restante : plusieurs jours voire plusieurs semaines.

Influence des facteurs pathologiques

- Insuffisance Rénale
- Sujet agé
- États de déshydratation !

12

Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

Indications thérapeutiques

En milieu hospitalier	En dehors de l'hôpital
-Inf. Systémique staphylococciques (+ Péni M) - Inf. Sévères aux BGN - Inf. Sévères à P.aeruginosa (+lactamine) - Septicémies +/- endocardites à entérocoques - Inf.post opératoire après chir.abdominale	- Association: dans toute situation de gravité

13

LES AMINOSIDES

Effets indésirables

Aminoside = Index Thérapeutique étroit

1. **Néphrotoxicité:**
   - Au début réversible
   - Risque de néphropathie
   - Facteurs de risque: âge, dose, rythme et durée

14

Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

Effets indésirables

2. Ototoxicité:

- Atteinte vestibulaire réversible avec troubles d'équilibre (Gentamicine, Tobramycine).
- Cochléaire irréversible avec troubles de l'audition surdité) (Kanamycine et Amikacine)

Toxicité dépend de:

- Dose
- Prédisposition génétique.

15

LES AMINOSIDES

Effets indésirables

3. Toxicité neuromusculaire:

- Action curarisante → Bloquent **la libération présynaptique de l'acétylcholine** au niveau de la jonction neuro-musculaire
- En même temps, peuvent entraîner par un mécanisme semblable une **dépression cardio-vasculaire.**

16

Scanned by CamScanner

LES AMINOSIDES

Interactions médicamenteuses

- + **Amphotéricine B, Vancomycine, Cisplatine** →↑ Néphrotoxicité
- Furosémide →↑ Néphrotoxicité + Ototoxicité
- Les curarisants
- Certaines β lactamines (Carbénicilline, Ticarcilline) ⇨risque de complexation.

17

LES MACROLIDES

18

Scanned by CamScanner

MACROLIDES

Classification

Classification des macrolides suivant la taille du macrocycle

14 atomes		15 atomes	16 atomes	
Sensibles à l'acidité	Stables en milieu acide			
Dérivés naturels	Dérivés semi-synthétiques	Azalides	Dérivés naturels	Dérivés semi-synthétiques
- Erythromycine - Oléandomycine - Sporéamycine	- Roxithromycine - Dirithromycine - Clarithromycine - Kétolides	- Azithromycine	- Leucomycine - Josamycine - Spiramycine - Midécamycine	- Rokitamycine - Miocamycine

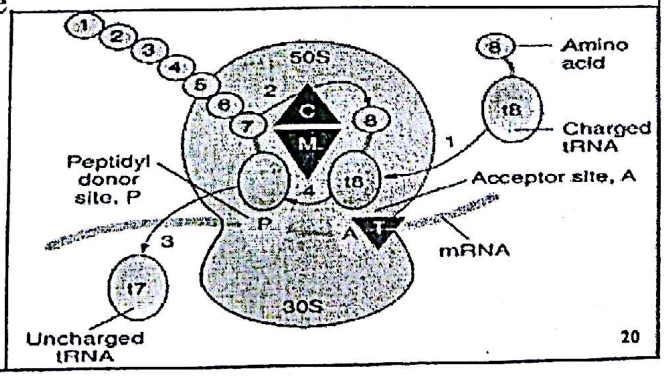
19

MACROLIDES : Mécanisme d'action

Les macrolides se lient de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes

⇩

Inhibent la synthèse des protéines: Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.



20

Scanned by CamScanner

MACROLIDES : SPECTRE D'ACTIVITE

- Spectre d'activité des macrolides est étroit
  - Prédominant sur les B^{ie} Gram+
  - Quelques BG - : Modérément actifs sur Haemophilus Influenzae (la + active = Azithromycine), Legionella, Helicobacter, Bacteroïdes
  - Bactéries intracellulaires : Chlamydia, Rickettsies, Mycoplasmes
  - Peu actifs sur Anaérobies

Variation du spectre entre les macrolides

Même spectre, activité intrinsèque différente (16 atomes sont les moins actifs)

21

MACROLIDES :Résistance bactérienne

Naturelle: → Germes Gram -

(Entérobactéries, Pseudomonas, Acinetobacter , Bacteroides)

→ Imperméabilité de la membrane externe + efflux.

Acquise : → **Modification de la cible par méthylation** de l'adénine de la sous-unité ribosomale 50S. Concerne Staph et certains streptocoques

→ **Inactivation enzymatique:** implique la production d'enzymes (estérases et phosphotransférases) modifiant les macrolides au point de réduire fortement leur affinité pour le ribosome (Rare).

→ **Efflux actif** : Macrolides en C14 et C15

22

Scanned by CamScanner

Macrolides : Pharmacocinétique

1) Absorption : Incomplète /très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique

2) **Distribution** :

- Liaison aux α-globulines
- Diffusion tissulaire → excellente (bronches, foie, rate, poumon)
  → **médiocre (LCR)**
- Passe dans placenta / lait
- **Accumulation intracellulaire**(Macrophages et polynucléaires)

3) **Métabolisme** : métabolites actifs sauf clarithromycine

4) **Elimination** : biliaire +++ rénale

23

Macrolides : Indication

- Inf. des voie .aériennes supérieures → TRT de 2ème intention
- Inf. des voie .aériennes inférieures
  → TRT de choix (bronchite, pneumopathie, Coqueluche)
  → Éradication de Corynebacterium diphteriae
- Inf. génitales → alternative aux Pénicillines dans TRT de la syphilis
- Inf. dermatologiques bénignes → acnés
- TRT de l'ulcère
- Prévention des récidives du RAA en cas d'allergie aux βlactamines

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Atteinte hépatique
- Insuffisance rénale: ajustement de la dose

24

Scanned by CamScanner

Macrolides :

Effets secondaires

- T. gastro-intestinaux (nausées, vomissement)
- Atteintes hépatiques :↑ transaminases (érythromycine)
- T. transitoire de l'audition dose-dépendante (Erythromycine)
- T. du rythme cardiaque

Interactions médicamenteuses :

Risque de surdosage et/ou toxicité de nombreux médicaments lié à l'inhibition de leur métabolisme

Exp : Théophylline, Carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle, ciclosporine, warfarine…

25

LES SULFAMIDES

26

Scanned by CamScanner

Classification

Bactériostatiques

Sulfamides utilisés pour leur action systémique

Demi-vie brève 13h (sulfamides classiques)	Sulfamides « semi-retard »	Sulfamides « retard »
sulfadiazine = ADIAZINE (comp.)	sulfaméthoxazole : - dans BACTRIM et EUSAPR1M (comp ; amp. IM, perf. IV) - dans BACTEKOD (comp., susp.)	sulfadoxine (+ pyriméthamine) : dans FANSIDAR (comp. et amp. IM)

27

Classification

Sulfamides à action locales

Application sur la peau et les muqueuses :		Antiseptiques intestinaux (peu ou pas résorbés)	
– sulfanilamide	= EXOSEPTOPLIX (poudre et pommade)	– sulfaguanidine	= dans LITOXOL
– sulfasuccinamide	= OTORALGYL (soluté otologique) ; dans OTOMIDE	– salazosulfa-pyridine	= SALAZOPYRINE (comprimés).
– sulfacétamide	= dans SULFA-BLEU (collyre) ; dans VITASEPTINE (collyre) ; dans ANTEBOR (lotion cutanée),	– mésalazine – olsalazine	= PENTASA, ROWASA = DIPENTUM
– sulfadiazine argentique	= FLAMMAZINE (crème)		

28

Scanned by CamScanner

Mécanisme d'action :

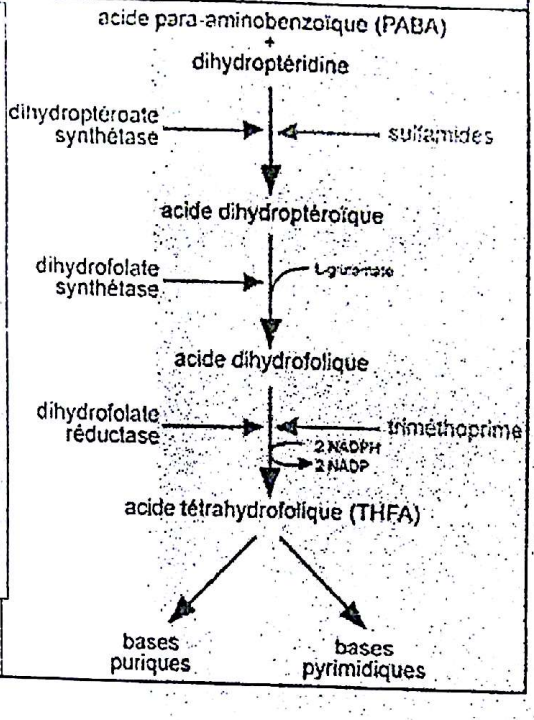
-Diffusion passive: membranes et paroi (petites molécules)

-**Sulfamides** : Inhibition de la Di hydroptéroate Synthétase ou DHPS (substrats compétitifs au Para Amino Benzoïque).

- **Triméthoprime** : Inhibition de la Di hydrofolate Réductase ou DHFR

Conséquences : plus de synthèse de Bases puriques et pyrimidiques.

⇨ Activité : Bactériostatique si sulfamides seuls
Bactéricide si associations au Triméthoprime



Spectre d'action :

Souvent sensibles	Parfois sensibles	Toujours résistants
bactéries Gram positif *Listeria Bacillus anthracis Clostridium tetani et perfringens Corynebacterium diphteriae*	cocci Gram positif *Streptococcus pyogenes, pneumoniae et viridans*	Staphylocoques (75% des MRSA) *Mycobacterium tuberculosis* et *Lepraе* Mycoplasme
Bacilles Gram négatif	Bacilles Gram négatif	autres
Enterobactériacées : *Escherichia coli, Proteus, Yersinia, Salmonella* et *Shigella Haemophilus influenzae*	*Serratia, Enterobacter, Klebsiella*	Tréponèmes et leptospires *Neisseria : meningo, gono. Bordetella pertussis, Borrelia*

30

Scanned by CamScanner

Mécanisme de résistance :

Naturelle ⟹ chromosomique

Acquise ⟹ chromosomique et plasmidique

- ↓ perméabilité
- ↑ production de PABA
- Synthèse de DHPS / DHFR d'affinité moindre
- ↑ aptitude à détruire ou à inactiver l'ATB

31

Indications :

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

32

Scanned by CamScanner

Pharmacocinétique :

1) **Abs** : - rapide / lente en présence d'aliments

2) **Dist** : - liaison à l'Albumine
- excellente diffusion tissulaire / fluides de l'organisme
- passe dans placenta / lait

3) **Met** :

voie prédominante → { N-acétylation ; glucuronoconjugaison } ⇒ Métabolite inactif, urines

v. accessoire → Cyt P450 / Glutathion ⇒ métabolite hydroxylamine toxique

4) **Elim** : Rénale

33

Effets secondaires

- Hypersensibilité
- T. digestifs (glossite, colite pseudomembraneuse)
- Atteinte hématologiques (La leucopénie)
- Atteinte rénales → diurèse alcaline
- Atteinte pulmonaires (fièvre+dyspnée+pneumopathie interstitielle)
- Atteintes hépatiques (nécrose+éosinophilie)
- T. neurologiques (céphalée, vertige, acouphène, confusion, trouble du goût et de l'odorat)

34

Scanned by CamScanner

Contre-indications:

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

35

Interactions médicamenteuses

- Au niveau de la **fixation aux prot. plasmatiques** + Hypoglycémiants → Hypoglycémie sévère
  + Méthotrexate→ ↑ risque de toxicité hématologique
- Au niveau du **métabolisme** :
  - Inhibition du métabolisme de la phénytoïne,
  - Inhibition du métabolisme des coumariniques.
- Alcalinisation des urines : ↓ risque de cristallurie.

36

Scanned by CamScanner