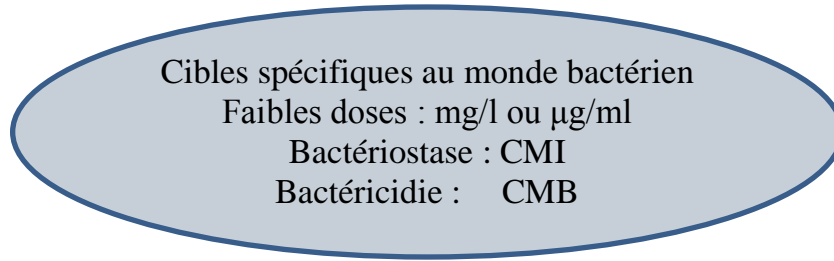


PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES

Définition d'un antibiotique

Substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire
Substances chimiques, produites par des micro-organismes ou obtenus par semi-synthèse ou synthèse



Classement : Cible

Spectre d'activité : espèces susceptibles d'être sensibles à l'action de l'antibiotique à faibles doses

Famille Chimique

Conditions d'actions des antibiotiques

Cible spécifique existe

Atteindre la cible

Traverser la paroi

Ne pas être dégradé ; Ne pas être rejeté

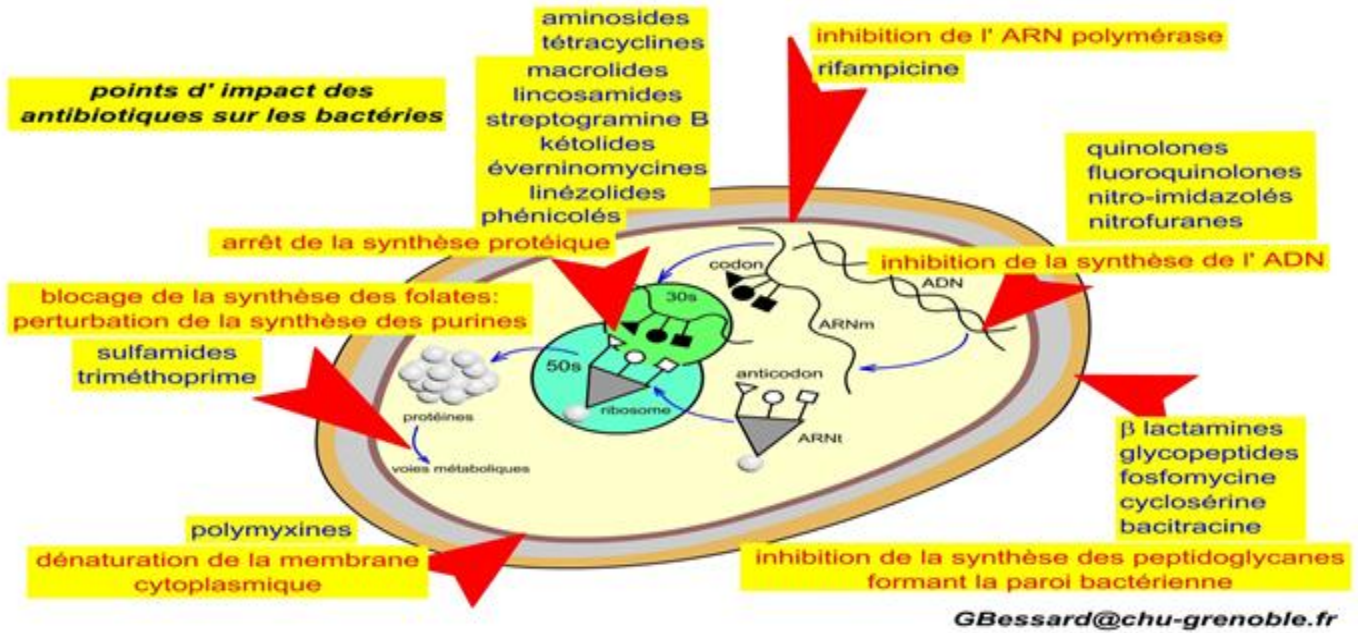
Etre en concentration suffisante au niveau de la cible

Cible soit apte à interagir avec l'antibiotique

Spectre d'activité d'un antibiotique

- Spectre hôte: intérêt clinique majeur - choix rapides d'AB en 1^o intension
intérêt pour connaître les résistances naturelles, les niveaux de CMI
- Espèces bactériennes sur lesquelles s'exercent l'action inhibitrice ou destructrice
Notion de faible dose (mg/l)
Notion d'action in vivo (dose thérapeutique)
- Dépend de la perméabilité de la bactérie à l'AB, de la présence ou de l'absence de la cible ou d'enzymes apte à dégrader l'AB
 - Spectre étroit (Pénicilline G, C+ et C-),
 - Spectre large (amoxicilline et céfotaxime, C+, C- et B-),
 - Spectre étendu aux mycobactéries (RA)

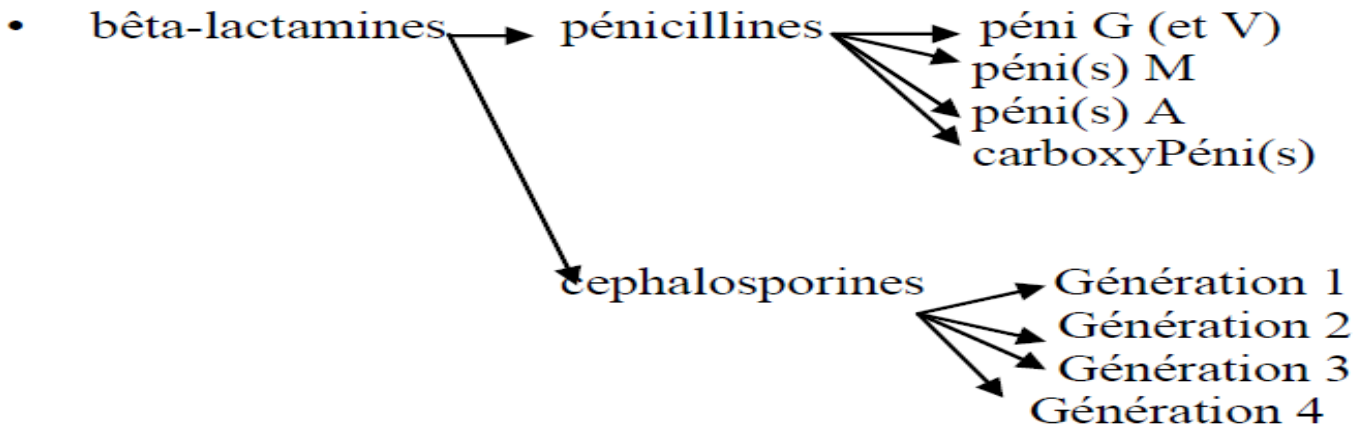
MODE D'ACTION DES ATB



Mécanismes d'action des ATB :

- ☒ Action sur la paroi bactérienne : bêta-lactamines, glycopeptides
- ☒ Inhibition *réversible* de la synthèse protéique : macrolides, tétracyclines, chloramphénicol
- ☒ Inhibition *irréversible* de la synthèse protéique : aminosides
- ☒ Inhibition de la synthèse des acides nucléiques : fluoroquinolones, rifampicine
- ☒ antimétabolites : sulfamides
- ☒ Action sur la membrane cellulaire : polymyxines,

CLASSIFICATION



Classification selon la formule chimique

- Structure chimique apparentée :
 - intérêt :
 - propriétés communes
 1. Voie de pénétration dans la bactérie
 2. Interférence avec cible
 3. Mécanisme d'action
 4. Bactéricidie
 5. Spectre d'hôte
 6. Mécanismes de résistance

LES BETALACTAMINES

Bactéricides, temps dépendant, noyau β -lactam

Cible des β -lactamines = PLP Protéines liant les pénicillines

La fixation des β -lactamines sur ces PLP est responsable de l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane,

Chaque β -lactamine a une affinité maximale variable pour ces différentes PLP

Modification de cible

Résistance acquise pour les cocci Gram+ : *S. Pneumoniae*/pénicilline G en modifiant plusieurs PLP

S. Aureus : une résistance à l'oxacilline en exprimant une nouvelle PLP (PLP 2a),

1. les pénicillines (ou pénames) :

Tous les membres de cette classe portent une fonction lactame en position béta, ont un effet synergique avec les aminosides et additif ou indifférent avec les fluoroquinolones

1.1. Pénicillines G et V :

La peniG a été découverte par Fleming

Activité sur : Bactéries Gram+, Cocci Gram-

Péni G non résorbée per os, Péni V résorbée per os, diffusion tissulaire +/- LCR faible (5 à 10%).

Demi-vie courte (1 heure), élimination urinaire.

Indications thérapeutiques :

Angine aiguë streptococcique, angine de Vincent non compliquée, gangrène gazeuse, septicémie à *Clostridium perfringens*, syphilis, rouget du porc, actinomycose, leptospirose.

Prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu.

Formes retard:

Benzathine-pénicilline (l'extencilline) qui permet une couverture antibiotique d'une à deux semaines, permettant de réduire les injections dans des cas d'utilisation prolongée (prophylaxie du RAA)

Bénéthamine benzylpénicilline+benzylpénicilline sodique=biclinocilline (biclinocilline) : forme moyen retard

1. les pénicillines (ou pénames) :

1.2. Pénicillines M :

Activité sur : Staphylocoques Résistant à Pénicilline G

Antistaphylocoques majeurs (action méti-S)

Diffusion faible : oeil, cerveau, LCR, prostate, élimination urinaire

Seules cloxa, dicloxa et flucloxacilline sont résorbées par voie entérale.

1.3. Pénicillines A :

Résorption orale, diffusion tissulaire (LCR),
moindre toxicité, amélioration du spectre d'activité
Élimination biliaire surtout urinaire.

Association aminopénicilline/acide clavulanique :

Il existe des substances qui ne sont pas des pénicillines et qui ont la propriété de protéger les pénicillines de l'action des bêta-lactamases. D'où l'idée d'associer les pénic à ces protecteurs.

1.4. Carbapénèmes :

Imipénème, Méropénème, Ertapénème, Doripénème

Spectre très large sur bactéries gram+ et gram-, Ertapénème pas actif sur *P.aeruginosa*
absorption intestinale nulle, élimination rénale. Infections sévères sur antibiogramme.

1.5. Les carboxy pénicillines et uréidopénicillines :

Les carboxypénicillines : ticarcilline, diffusion méningée insuffisante, à usage hospitalier,

Les uréidopénicillines : mézlocilline, pipéracilline, synergie avec les aminosides, bonne diffusion méningée et bile.

Infections sévères à BGN sur l'antibiogramme + aminosides, utilisation parentérale

1.6. Les monobactames :

Aztréonam, Activité sur bacilles gram- : entérobactéries, et sur *P. aeruginosa*; Inactif sur gram+ et anaérobies

diffusion bonne : poumon, liquide péritonéale, bile, rein

2. Céphalosporines (ou céphèmes) : Un noyau commun

Génération 1: *céfalotine*, *céfalexine*, active sur les souches Gram +, de façon limitée les Gram -, diffusion insuffisante dans le LCR, élimination urinaire.

Génération 2: *céfamandole*, *céfopixime*, *céfuroxime*, activité accrue sur les germes Gram - certains dérivés actifs sur *Bacterioides fragilis*, diffusion insuffisante dans le LCR

Génération 3: *céfotaxime*, *céftriaxone*, *céftazidime*, *céfopérazone*,...activité moindre sur les Gram + mais meilleure activité sur les entérobactéries, y compris souches productrices de bêta-lactamases. Céftazidime et céfopérazone sont actives sur *Pseudomonas aeruginosa* mais moins actives sur les cocci Gram +, bonne diffusion méningée, élimination rénale sauf la ceftriaxone : élimination biliaire

Génération 4: *céfépime*, stabilité sur plasmides et bêta-lactamases. Intérêt: infections à bacilles Gram - résistantes aux autres céphalosporines.

LES GLYCOPEPTIDES

Bactéricides;

Spectre d'activité étroit : les bactéries Gram+

Activité : Bactéricide, Temps dépendant

Cible : au niveau du précurseur du peptidoglycane à la surface externe de la membrane cytoplasmique.

Usage hospitalier, la voie oral est utilisée en cas de colites et préparations digestives.

Parentéral germes sensibles.

Utilisées sur germes méthicillino-résistants, antistap majeurs, actifs sur les streptocoques, pneumocoques, listéria, clostridium difficile.

Diffusion tissulaire bonne, nulle dans les méninges quand le LCR est sain, variables en cas d'inflammation.

Toxicité rénale et auditif, réaction d'hypersensibilité, veinite, phlébites

LES AMINOSIDES

Bactéricides, concentration dépendant, large spectre

Indications :

Infections sévères à germes gram négatifs anaérobies, infections à *Pseudomonas aeruginosa*, infections systémiques à *Staphylocoques* méthi-S, endocardites streptococciques, états fébriles sur terrain neutropénique, immunodéprimé. Listériose. Actifs sur la tuberculose : **streptomycine, kanamycine, amikacine.**

Non résorbés par voir digestive

Élimination urinaire

Ils diffusent de façon limitée dans les tissus (sauf dans le parenchyme rénal) et peu dans le LCR, demi vie plasmatique de 2 à 3 heures, traversent le placenta

Effets indésirables :

- ototoxicité irréversible => éviter les médicaments ototoxiques (furosémide).
- Néphrotoxicité souvent réversible à l'arrêt du traitement. Situations à risque: sujet âgé, insuffisant rénal, médicaments néphrotoxiques associés.
- Hypersensibilité.

LES MACROLIDES

Bactériostatiques, Spectre étroit

Cocci Gram+ et Gram-

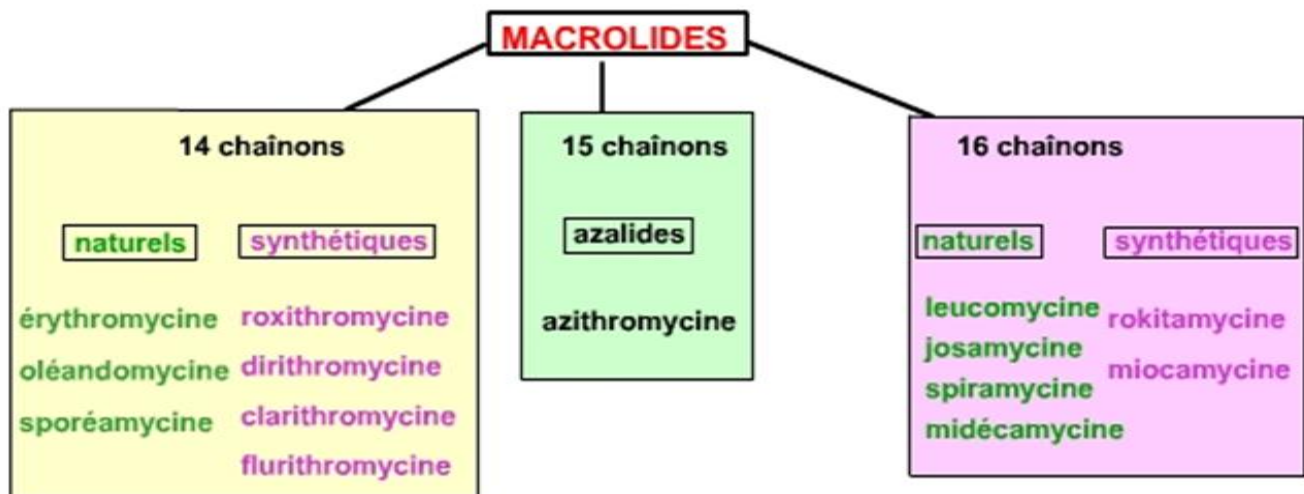
Bactéries à multiplication intracellulaire :

Legionella, Chlamydia, Campylobacter, Mycoplasmes

inactifs sur les entérobactéries, 40% des pneumocoques sont résistants aux macrolides, inactifs sur les staph méti-R

Les kétolides nouvelles molécules, la télithromycine

Activité sur : Pneumocoque Erythro R
H. influenzae



Indications principales :

Angines aiguës: en seconde intention lors d'intolérance à la pénicilline.
Infections bronchiques, pulmonaires à germes intra-cellulaires.
Infections uro-génitales (en seconde intention après les cyclines pour *C. trachomatis*, *U. urealyticum*).
Infections à *Mycobacterium avium* au cours du SIDA.
Eradication d' *Helicobacter pylori*.
Toxoplasmose de la femme enceinte

Effets indésirables :

- Intolérances digestives
- Hépatites cholestatiques (érythromycine)
- Troubles de l'audition (érythromycine) peu fréquents.
- Certains macrolides inhibent la synthèse d'enzymes hépatiques de biotransformation des médicaments => association contre indiquée avec: carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle (risque ischémique des extrémités), cisapride (risques de troubles du rythme).

LES TETRACYCLINES

bactériostatiques

Activité antibactérienne :

rickettsies, *chlamydia*, en plus d'actions sur des bactéries Gram positif et Négatif, leur a valu le qualificatif de "**large spectre**".

Résorption orale suffisante, distribution tissulaire large, LCR -, intracellulaire, dans la bile: cycle entéro-hépatique, elles franchissent la barrière placentaire, demi-vie plasmatique d'élimination 1 à 4 h. sauf doxycycline et minocycline: plus de 15 h, **excrétion** rénale et biliaire

Principales indications :

brucellose, infections génitales à *Chlamydia* et *Mycoplasma*
rickettsioses, fièvre boutonneuse méditerranéenne, fièvre Q, endocardite à *Coxiella*,
griffures ou morsures d'animaux, pneumopathies atypiques (chlamydioses, psittacoses et mycoplasme), pasteurellose, tularémie, maladie de Lyme.

Effets indésirables :

gastro-intestinaux

les tétracyclines incomplètement résorbées entraînent une modification de la flore au profit de formes antibiorésistantes éventuellement pathogènes.

Nausées, vomissements, diarrhée contrôlés en donnant le médicament avec l'alimentation.

En cas de prolifération de *clostridium difficile*, ou de *staphylocoques* => entérocolite pseudomembraneuse à traiter par vancomycine par voie orale.

ostéo-dentaires

Les tétracyclines se complexent avec les ions calcium et entraînent la perturbation de la structure des dents lorsque ils sont données avant 6 ans de façon prolongée: risque de coloration jaune et de dysplasie de l'émail dentaire.

Contre indication chez l'enfant et la femme enceinte

LES PHENICOLES

Ils sont habituellement bactériostatiques, mais ils sont bactéricides sur *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae*

Inhibition de la synthèse protéique au niveau du ribosome 50S.

Absorption digestive, élimination rénale, bonne distribution tissulaire.

Spectre Très large (cocci gram +, méningocoques, salmonelles, shigelles et les autres bacilles gram -, rickettsioses, brucelloses etc.).

Bonne distribution dans les tissus et les liquides biologiques, ils se concentrent au niveau des ganglions mésentériques, ils diffusent dans le LCR (30 à 50%) et dans le parenchyme cérébral.

Le thiamphénicol est éliminé sous forme active.

Effets indésirables :

Toxicité hématologique, syndrome gris chez le nouveau né. CI chez la femme enceinte et le nouveau né, DG6PD.

Les quinolones : ATB bactéricides

- 1ère génération : Acide nalidixique, spectre : entérobactéries, infection urinaire
- 2ème génération : fluoroquinolones, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacine
spectre s'étend à d'autres bacilles gram- (*P.aeruginosa*), aux Staphylocoques, aux Legionella, Haemophilus, intracellulaires : Chlamydia, Rickettsies Mycobactéries,
- Activité meilleure : CMI plus basse sur les Entérobactéries
- Amélioration des caractères pharmacocinétiques
- 3ème génération : Lévofloxacine, Moxifloxacine, Elargissement du spectre vers les streptocoques (*S. p neumoniae*)

LES FLUOROQUINOLONES

bactéricides

Résorption digestive très bonne, exception: norfloxacine (50%).

Distribution tissulaire importante. Demi vies plasmatiques: comprises entre 3 et 10 heures.

Excrétion:

voie rénale et non rénale pour norflo, cipro,éno, fléroxacin, voie rénale pour ofloxacine (risque si insuffisance rénale).

Principales indications:

infections urinaires avec ou sans pyélonéphrite, infections génitales (homme femme) gonococcie, infections gastro-intestinales (typhoïde, certaines diarrhées bactériennes), certaines infections ORL.

Pneumonies à germe documenté, ou de surinfection, ou nosocomial, mucoviscidose, légionellose, infections ostéo-articulaires à germe documenté.

LES SULFAMIDES

Bactériostatiques

Leur efficacité peut être renforcée par l'association au triméthoprime :

Sulfaméthoxazole + triméthoprime: (BACTRIM ®, EUSAPRIM ®).

Sulfadiazine + triméthoprime : (TRIMADIAZ ®).

Association sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIDAR ®): *antipaludique*.

Certains sont résorbés par voie digestive, d'autres pas. Diffusent bien dans les tissus et organes, passent facilement dans le liquide céphalo-rachidien, la demi vie varie largement selon les produits, très longue demi vie: ne sont plus utilisés actuellement (sauf antipaludiques).

Excrétion par le rein, accessoirement biliaire et fécale.

Effets indésirables :

hypersensibilité croisée, troubles hématologiques: anémie hémolytique aiguë, agranulocytose, anémie aplasique, reins: anurie, oligurie.

LA RIFAMPICINE

Bactéricides

La résorption orale est presque totale, la diffusion tissulaire du produit est importante, dans tous les tissus y compris l'os, les liquides biologiques (pleural, ascite, céphalo-rachidien, bile).

La demi vie plasmatique du produit est de 1,5 à 5 heures.

La rifampicine est excrétée par le foie (60%) et les reins (30%), Il existe un cycle entéro-hépatique de la rifampicine.

Effets indésirables :

Colore les urines et les liquides biologiques en jaune orange, peut induire des atteintes hépatiques: (perturbation transaminases, phosphatases alcalines).

Réactions immunologiques:

- syndrome grippal, purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique aiguë.

L'utilisation en cours de grossesse est limitée aux cas de tuberculose grave.

Interactions avec les contraceptifs oraux et les anti vitamines K.

LES SYNERGISTINES

Bactéricides

la pristinamycines, elles sont un mélange de 2 composants les streptogramines A et B.

Mode d'action :

Les synergistines agissent sur la sous-unité 50 S du ribosome bactérien et interfèrent par deux mécanismes distincts avec le métabolisme de l'ARN : d'une part, elles s'opposent à l'incorporation de l'ARNt au niveau des ribosomes et, d'autre part, elles empêchent la traduction de l'ARNm. Il existe très peu de résistance.

Spectre d'action :

antistaphylocoque majeur, action sur le Strepto. Pneumoniae, l'Haemophilus influenzae (y compris sécréteurs de bêtalactamase), Gonocoque, Mycoplasmes, Chlamydia, Legionella, anaérobies. Bonne absorption orale, la diffusion tissulaire est bonne, sauf dans le LCR, l'excrétion est surtout biliaire.

Effets indésirables :

Troubles digestifs, rares allergies cutanées

LES LINCOSAMIDES

Bactériostatiques

Comprend la lincomycine et la clindamycine. Actifs sur le stap méti S, anaérobies gram -, la clindamycine est active sur la toxoplasmose.

Absorption digestive bonne pour la clindamycine, faible pour la lincomycine. Bonne diffusion tissulaire y compris l'os et le cerveau.

La concentration intrac est élevée pour la clindamycine.

Métabolisés par le foie, élimination biliaire et urinaire.

Effets indésirables :

Troubles digestifs, colite pseudomembraneuse, réaction hépatiques rares, réactions allergiques.

LES POLYPEPTIDES

bactéricides

Polymyxine E (colistine) (voie orale), bactéricide. Actifs sur pseudomonas, acinetobacter, providencia, serratia.

La colistine non absorbée par voie digestive. Par voie parentérale sa diffusion tissulaire est faible, nulle dans le LCR, élimination rénale sous forme active.

Polymyxine B n'est utilisée qu'en topique.

Effets indésirables :

Allergie, néphrotoxicité. Colistine auriculaire : toxicité cochléovestibulaire.

LA FOSFOMYCINE

bactéricide

Risque de mutants résistant d'où l'associer.

Active sur stap méti R, S. pneumonia. Bonne diffusion dans le LCR, l'os, les bronches, élimination rénale, ½ vie de 2 h, pas en monothérapie car risque de mutants résistants.

Effets indésirables :

Hypokaliémie, apport sodé, veinite.

ACIDE FUCIDIQUE

bactériostatique

Inhibe la synthèse protéique, active sur les stap méti S et inconstamment sur les méti R. bonne diffusion osseuse, liquide synovial, les bronches, intracellulaire, faible dans les méninges. Risque de mutants résistants d'où association.

Effets indésirables :

Troubles digestives, veinite, allergie cutanée, ictère cholestatique réversible (dose élevée, traitements prolongés).

LES IMIDAZOLES

Bonne diffusion tissulaire, active sur les anaérobies et certains protozoaires (amibes, trichomonas vaginalis, giardia intestinalis). Inhibe la synthèse protéique.

Métronidazole : ½ vie sérique de 8h, bonne diffusion tissulaire, élimination rénale.

Effets indésirables :

Troubles digestifs leucopénie.

Contre indiqué au 1^{er} trimestre de grossesse, allaitement et allergie.

